Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. M. Eggstein

ACTH – Tagesprofile bei endokrinen Erkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Michael Franz Holthausen
aus Idar-Oberstein

1980

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. M. Eggstein

ACTH – Tagesprofile bei endokrinen Erkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Michael Franz Holthausen
aus Idar-Oberstein

1980

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Professor Dr. R. Rössler
(Professor Dr. M. Eggstein)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

INHALT

A. Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)

1. Chemische Struktur
2. Bildung
3. Halbwertzeit
4. Regulation der Sekretion
4.1 Feed-back-Kontrolle
4.2 Stress
4.3 Circadiane Rhythmik
5. Einflüsse von Alter, Geschlecht, Hospitalisation

B. Methodik

1. Prinzip des Radioimmunoassay (RIA)
2. ACTH- R I A
3. Methodenkritik
4. Alternative Bestimmungsmethoden
5. Statistische Auswertung
6. Patienten

C. Ergebnisse

1. Normalkollektiv
2. Adipositas
3. HVL-Insuffizienz
4. HVL-Partialinsuffizienz
5. Postoperative HVL-Insuffizienz
6. Postoperative HVL-Partialinsuffizienz
7. Akromegalie
8. Akromegalie nach operativer oder Strahlentherapie
9. M. Cushing nach bilateraler Adrenalektomie
10. M. Addison
11. 3-beta-ol-Dehydrogenase-Mangel
12. 11-Hydroxylase-Mangel

D. Diskussion

E. Zusammenfassung

F. Literatur

A. ADRENOCORTICOTROPES HORMON

A C T H

1. Chemische Struktur

Das ACTH - ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 4540 - ist als unverzweigte Kette von 39 Aminosäuren aufgebaut. Dabei variieren die Positionen 25 bis 33 bei verschiedenen Spezies geringfügig. Für die C-terminale Aminosäuresequenz des Hormones (Position 22-39) ist bisher keine Funktion bekannt. Sie stellt gewöhnlich den immunogenen Teil des Moleküls dar, gegen den auch zahlreiche Radioimmunoassays ihre Antikörper richten. Die experimentelle Hydrolyse des C-terminalen Endes führt nicht zum Verlust der biologischen Wirkung, ganz im Gegensatz zur Chymotrypsin- oder Trypsin-Hydrolyse der N-terminalen Aminosäurensequenz (1-23) (107). Diese zeigt nahezu die gleiche biologische Aktivität wie das Gesamthormon. Die Position 4 bis 10 entspricht einer identischen Aminosäuresequenz des menschlichen MSH in Position 11 bis 17. Diese MSH-Aktivität scheint normalerweise durch die Anwesenheit des C-terminalen Endes nicht zur Wirkung zu gelangen (72).

2. Bildung

Die ACTH-Bildung erfolgt in sogenannten "corticotropen Regionen" des Hypophysenvorderlappens (HVL), dabei liegt ACTH offensichtlich an Beta-Endorphin gebunden vor. Ob neben den basophilen auch die chromophoben Zellen beteiligt sind, ist derzeit noch umstritten. Eine minimale ACTH-Produktion konnte auch im Hinterlappen der Hypophyse, in der Placenta sowie in nahezu allen Tumoren nachgewiesen werden, unabhängig vom Vorliegen eines paraneoplastischen Syndroms (74).

3. ACTH-Halbwertzeit

KRIEGER (64) wies auf eine auffällige Abhängigkeit der Halbwertzeit von der verwandten Bestimmungsmethode hin: mit Bioassay 8 - 18 Minuten, radioimmunologisch 11 - 25 Minuten. In allen vorliegenden Untersuchungen war die radioimmunologisch bestimmte deutlich länger als die im Bioassay ermittelte Halbwertzeit, wobei die Diskrepanz nach Stress-induzierter ACTH-Stimulation noch deutlicher wurde, möglicherweise als Folge biologisch inaktiver, aber radioimmunologisch nachweisbarer ACTH-Vorläufer (11).
Neuere Untersuchungen geben die Halbwertzeit zwischen drei und vier Minuten an (14,81).

4. Regulation der ACTH-Sekretion

An der Regulation der ACTH-Sekretion sind drei Mechanismen beteiligt: 1. Feed-back-Kontrolle,
2. Circadiane Rhythmik,
3. Stress.

Dabei kann dieser letztgenannte Faktor die anderen dominieren. Alle drei Regulationsmechanismen verlaufen zumindestens teilweise unter Vermittlung des CRF, das, multilokulär im Hypothalamus gebildet, über das Portalvenenblut zu speziellen Rezeptoren der Adenohypophyse gelangt. Die CRF-Sekretion fördernde Impulse verlaufen anscheinend über cholinerge, hemmende über adrenerge Neurone (72). Die Existenz eines Corticotropin-Inhibiting Factors wurde mehrfach vermutet, konnte aber noch nicht nachgewiesen werden.

4.1 ACTH-Regulation durch Feed-Back-Kontrolle

Experimentell liessen sich drei Rückkoppelungswege aufzeigen:

1. Rückkoppelung durch das periphere Hormon am HVL

Hohe Glucocorticoid-Konzentrationen hemmen ACTH-Bildung und Sekretion, wobei verschiedene Corticosteroide unterschiedliche Hemmwirkungen zeigen.
Umgekehrt beobachet man nach bilateraler Adrenalektomie enorm hohe ACTH-Spiegel, wobei der ACTH-Anstieg dem Cortisol-Abfall proportional verläuft. Auch experimentell lässt sich eine negative Korrelation zwischen beiden nachweisen (124).

2. Rückkoppelung durch das periphere Hormon am Hypothalamus

Hohe zirkulierende Cortisol-Spiegel hemmen die CRF-Freigabe (125). Im Rahmen der ACTH-Feed-back-Kontrolle scheint dieses System das wichtigste zu sein.

3. Rückkoppelung durch das "trope" Hormon am Hypothalamus (short loop)

Im Tierexperiment führt die Implantation kleinster ACTH-Mengen in den Hypothalamus zur Hemmung der ACTH-Bildung: In einem "short loop" reguliert das trope Hormon durch negative Rückkoppelung seine eigene hypothalamische Kontrolle (125).
Eine Wirkung des peripheren Hormons auf das limbische System wurde verschiedentlich vermutet, konnte aber bisher nicht nachgewiesen werden.

MODIFIZIERUNG DES FEEDBACK-MODELLS

Mit der Vorstellung eines Rückkoppelungs-Regelkreises waren zahlreiche Beobachtungen nicht mehr vereinbar:

1. Eine ACTH-Sekretion erfolgte auch zu Zeiten, in denen die Cortisol-Spiegel im oberen Normbereich lagen (133).
2. Umgekehrt wurde kein ACTH ausgeschüttet, obwohl Cortisol mehrere Stunden lang auf Null abgefallen war (133).
3. Bei Nebennieren-Insuffizienz blieb trotz nicht nachweisbarer Cortisol-Spiegel ein normaler ACTH-Rhythmus erhalten (134).

West und Tyler entwickelten daraufhin hypothetische Vorstellungen über eine variable Einstellung des hypothalamischen Regulators. ("Variable set-point theory") (137). Als Schwellenspiegel, die die ACTH-Sekretion abschalten, interpretierten sie die Maxima der Cortisol-Sekretionsepisoden zu verschiedenen Tageszeiten. Dieser Schwellenwert ist nicht konstant, sondern zeigt einen typischen Tagesverlauf mit einem Maximum am frühen Morgen und einem Minimum gegen Mitternacht. Analog interpretierten sie die jeweiligen Cortisol-Minima als Schwellenwerte, bei denen die ACTH-Sekretion beginnt. Dieser Startmechanismus scheint jedoch nur in den frühen Morgenstunden tätig zu werden. Während des restlichen Tages veranlassen andere Faktoren die ACTH-Ausschüttung (137).

Mit dieser "variable set-point theory" war das seit Claude Bernard und Walter B. Cannon dominierende Konzept der Homöostase, des konstanten "Milieu intérieur" weitgehend modifiziert.

Somit ist Rückkoppelung zwar an der Regulation der ACTH-Sekretion beteiligt, aber eher von untergeordneter Bedeutung und hauptsächlich während der "impulsiven Phase" der frühen Morgenstunden wirksam, in denen die ACTH-Ausschüttung im Gegensatz zum restlichen Tag leicht durch Corticosteroide hemmbar ist (137). Ein Basalspiegel oder steady-state der ACTH-Konzentration existiert jedoch zu keinem Zeitpunkt des Tages (2).

4.2 Stress

Zahlreiche Stress-Reize, wie Trauma, Lärm, Angst, Hypoglykämie oder Fieber lassen den CRF-Gehalt des Hypothalamus sehr schnell ansteigen, im Experiment bereits nach einer Minute (88). Dabei gelangt die Stress-Information unter Vermittlung des Nervensystems zur Eminentia mediana und zum Hypothalamus. Andere Stressoren, wie zirkulierendes Endotoxin nach Verbrennungen, greifen ohne neurale Vermittlung direkt im zentralen Nervensystem an (88). Der eigentliche Mediator der Stress-Information für die CRF-Sekretion ist noch unbekannt.
Die Stress-induzierte CRF- beziehungsweise ACTH-Sekretion weist zwei wesentliche Besonderheiten auf:

1. Im Gegensatz zur circadianen Ausschüttung besteht eine ausgeprägte Resistenz gegenüber Corticosteroid-Inhibition. Andernfalls würden die durch den Stress-Reiz erzielten hohen Steroidspiegel eine weitere CRF-ACTH-Sekretion hemmen und damit möglicherweise den Erfolg der gesamten Stress-Antwort gefährden.
2. Nach Stress-Reiz steigt die ACTH-Konzentration sehr schnell an, und zwar ohne vorherigen Abfall des Plasma-Cortisol-Spiegels (87).

Offensichtlich handelt es sich bei der Stress-induzierten CRF- und ACTH-Sekretion nicht um einen Rückkoppelungsvorgang, sondern um eine Steuerung durch übergeordnete zentralnervöse Strukturen.
Voraussetzung für eine ausreichende und schnelle Reaktionsfähigkeit der Nebennierenrinde bildet ihre ständige ACTH-Stimulation in der dem Stress vorangehenden Zeit. Dies wird durch eine ständige, im Tagesverlauf schwankende CRF-ACTH-Sekretion bewirkt.

4.3 Circadiane Kontrolle der ACTH-Sekretion

4.3.1 Episodische Sekretion

Die erste Beobachtung einer circadianen Rhythmik der Nebennieren-Aktivität stammt von Pincus aus dem Jahre 1943 (99). Danach zeigt die 17-Ketosteroid-Konzentration im Urin ein morgendliches Maximum mit einem anschliessenden kontinuierlichen Abfall. 1954 konnten Tyler et al. im Plasma einen entsprechenden 17-Hydroxy-Corticoid-Verlauf zeigen (122).

Häufigere Messungen in kurzen Abständen - heute bereits im Fünf-Minuten-Takt über liegende Venenkatheter - und empfindlichere Bestimmungsmethoden liessen ein völlig neues Sekretionsmuster erkennen. Cortisol wird in Serien scharf begrenzter, episodischer Ausschüttungsspitzen von wenigen Minuten Dauer sezerniert, denen Ruheintervalle ohne Sekretion folgen (132,59,18,115).
Die schon vorher beobachtete Tagesrhythmik mit morgendlichem Gipfel ist nichts anderes als die Folge einer zeitlichen Büschelung solcher episodischer Sekretionen. So sind während der zweiten Schlaf - hälfte und der folgenden Zeit des Erwachens (2 - 8 Uhr) Frequenz und Amplitude der Sekretionsepisoden wesentlich höher als in der darauffolgenden Zeit. Dies entspricht dem oben beobachteten Morgengipfel bei mildem Kurvenverlauf (2).
Somit scheint die circadiane Hormonsekretions-Rhythmik nur die Folge von Unterschieden in Frequenz und Dauer der Sekretionsepisoden zu sein und nicht Folge grösserer Änderungen der Sekretionsrate (132).

4.3.2 Circadiane Cortisol-Rhythmik

75Prozent der täglichen Sekretionsperioden liegen im Zeitraum zwischen null und neun Uhr. Der An - stieg der Ausschüttungsfrequenz beginnt zwischen 2 1/2 und 5 Stunden nach Schlafbeginn, erreicht ein Maximum etwa eine halbe bis zwei Stunden nach dem Erwachen, also etwa um acht bis neun Uhr (59, 131). Die einzelnen Sekretionsperioden zeigen dabei stets einen scharfen Konzentrationsanstieg mit darauffolgendem langsameren Abfall. Die Dauer der einzelnen Phasen wie ihrer Intervalle ist völlig irregulär. Ihre zeitliche Folge scheint unter ZNS-Kontrolle zu stehen, mit einem ziemlich stabilen Muster unter gleichbleibenden circadianen Bedingungen (134, 132).

4.3.3 Circadiane ACTH-Rhythmik

Wie alle untersuchten Hormone des Hypophysen-Vorderlappens zeigt auch ACTH eine episodische Sekretion mit circadianer, also etwa 24-stündiger Rhythmik. Im allgemeinen verlaufen die Plasma-ACTH-Spiegel parallel zu den eben dargestellten Cortisolkonzentrationen, mit einer leichten zeitlichen Verzögerung der letzteren (59). Summarisch ergibt sich daraus ein morgendliches Maximum und gegen Mitternacht ein Minimum (135).
Erfolgen mehrere ACTH-Episoden sehr kurzer Dauer in enger zeitlicher Folge, so resultiert daraus nur eine Cortisol-Sekretionsspitze (134). Gelegentlich werden auch asynchrone Verläufe beider Hormone beobachtet (65). CERESA et al. unterschieden den "impulsiven" frühmorgendlichen Gipfel, der gegen Corticosteroid-Inhibition empfindlich ist, also jene Phase periodischer ACTH-Übersekretion, in der auch die Rückkoppelung wirkt, von der übrigen "basalen" Sekretion geringerer Empfindlichkeit (19).

Diese Beobachtung wird möglicherweise Bedeutung für die Therapie mit Steroiden gewinnen. "Basal" darf - das sei nochmals betont - hier nicht im Sinne eines "steady-state" verstanden werden.
Offensichtlich beruhen beide Phasen auf unterschiedlichen Kontrollmechanismen, wofür neben ihrer unterschiedlichen Hemmbarkeit auch ein selektiver Ausfall des circadianen Morgengipfels nach Läsion des vorderen Hypothalamus spricht (72).
Der morgendliche "impulsive" ACTH-Anstieg - verantwortlich für die circadiane Rhythmik - beruht auf einer entsprechenden CRH-Übersekretion auf einen noch nicht genau bekannten neuralen Stimulus hin.
Bisher existiert noch keine statistisch gültige Definition der normalen Rhythmik als Basis zur Beurteilung pathologischer Veränderungen (65). Zwar existiert eine Vielzahl von Beobachtungen gestörter Rhythmen doch ist deren Wert für die Diagnostik noch nicht abzuschätzen. Ausserdem erfordert die Untersuchung eines episodisch sezernierten Hormons mit einer Halbwertzeit von wenigen Minuten einen enormen Aufwand.
Dennoch muss der Frage nachgegangen werden, ob Desynchronisationen des Tagesrhythmus zu klinischen Funktionsstörungen führen können. Der Rhythmusverlust als erstes endokrines Symptombeim M. Cushing könnte in diese Richtung deuten (26).

4.3.4 Ursprung und Synchronisation der Rhythmik

Experimentelle Durchtrennungen des Hypophysenstiels oder der Verbindung zwischen Frontalhirn und Hypothalamus hatten einen Verlust der Rhythmik zur Folge (2). Obwohl diese Ergebnisse nur teilweise beim Menschen bestätigt werden konnten, geht man heute davon aus, dass die circadiane ACTH-Periodizität durch extrahypothalamische ZNS-Aktivitäten moduliert wird, möglicherweise unter Vermittlung zyklisch schwankender Neurotransmitterkonzentrationen (2).

Die genaue Natur und Lokalisation des treibenden Oscillators sind derzeit noch unbekannt.
Diese endogene Rhythmik, die auch nach Trennung von äusseren rhythmischen Ereignissen nicht erlöscht, passen externe Synchronisatoren exakt an aktuelle Umweltperiodizitäten an. Der ACTH- wie auch der Cortisol-Spiegel sind unter stabilen circadianen Bedingungen mit dem Schlaf-Wach-Rhythmus korreliert, wenn auch eine Zuordnung bestimmter Schlafphasen nicht gelang(135), ganz im Gegensatz etwa zur Prolactin- oder HGH-Sekretion (111). Jedoch scheinen bei der ACTH-Regulation wie bei der Triggerung und Aufrechterhaltung bestimmter Schlafphasen dieselben Neurotransmitter eine Rolle zu spielen (57). Durch Schlaf-Wach-Umkehr kann man beide Rhythmen dissoziieren (135). Gegenüber kurzdauernden Veränderungen erweist sich der ACTH-Rhythmus noch als sehr resistent, langfristige hingegen beantwortet er mit einer Neueinstellung innerhalb von etwa acht Tagen (131,26). Auch der Hell-Dunkel-Rhythmus scheint als Synchronisator zu wirken, wofür beispielsweise der Rhythmusverlust nach experimenteller Zerstörung der retino-hypothalamischen Projektionen hinweist (88). Der gegenwärtige Mangel an detaillierten Kenntnissen erlaubt jedoch noch keine definitive Aussage über Art und Bedeutung der einzelnen Synchronisatoren.
An der ACTH-Regulation sind also eine circadian schwankende CRF-Sekretion, Stress und Feed-back auf verschiedenen Ebenen beteiligt. Dabei ist der Sollwert der Rückkoppelung so niedrig gehalten, dass das System grosse Stress-Reaktionen produzieren kann, ohne sich selbst zu hemmen und gleichzeitig sich langsam ändernde Vorgaben verfolgen kann, wie sie durch den ausserhalb des Systems liegenden Rhythmusgenerator geliefert werden.
Die tageszeitlich schwankende ACTH-Sekretion stellt dabei Corticosteroide für den durchschnittlichen Tagesbedarf zur Verfügung und garantiert durch ständi-

ge Stimulation der Nebennierenrinde eine ausreichende Reaktionsfähigkeit bei plötzlichen Stressanforderungen (14o).

5. Einflüsse von Alter, Geschlecht und Hospitalisation

5.1 Alterseinflüsse auf die A C T H - Sekretion

Romanoff et al. (1o9) beschrieben bei acht alten Patienten eine deutlich reduzierte Glucocorticoidproduktion, West et al. eine verringerte 17-Ketosteroidausscheidung bei gleichzeitig verlängerter Cortisol-Halbwertzeit (136). Blicher-Toft konnte dies zwar bestätigen, wies jedoch darauf hin, dass unter Berücksichtigung der reduzierten Kreatinin-Clearence keine altersabhängigen Unterschiede mehr nachweisbar sind (15).
Auch die ACTH-Konzentrationen im Serem zeigen zwar eine mit dem Alter abnehmende Tendenz, aber so geringen Ausmasses, dass keine Signifikanz aufgezeigt werden konnte. Blicher-Toft (16) ermittelte bei 28 bzw. 115 alten Patienten radioimmunologisch mit N-terminalen Antikörpern ACTH-Konzentrationen von 101.8± 55.0 pg/ml bzw. 94 pg/ml mit einer Streuung von 16-210 pg/ml.
Auch die HVL-Funktionstests und die circadiane ACTH-Rhythmik weisen offenbar keine altersabhängigen Unterschiede auf (16, 17).

5.2 Geschlechtsdifferenzen

Zwar waren bei Tieren verschiedentlich unterschiedliche Cortisolspiegel der Geschlechter aufgefallen (26, 44), doch fand nur Asfeld signifikant höhere Werte bei Frauen und zwar nur um sieben Uhr, zu keinem anderen Zeitpunkt. In anderen Untersuchungen (39) zeigten die männlichen Probanden leicht, aber nicht signifikant erhöhte ACTH-Spiegel. Die Mehr-

zahl der Autoren lehnt heute eine Geschlechtsdifferenz ab (15, 16).
Unter Östrogen-Zufuhr, speziell zur Kontrazeption, lagen ACTH- wie Cortisol-Spiegel höher, bei gleichzeitig unveränderter Tagesrhythmik (17).

5.3 Einflüsse der Hospitalisation

In einer grossen Studie fand GALSKOV (39) keine signifikant verschiedenen ACTH-Plasmakonzentrationen bei ambulanten und stationären Patienten, KRIEGER et al. (59) keine unterschiedlichen 17-OHCS-Tagesrhythmen.

Wegen der hier aufgezeigten fehlenden Alters- und Geschlechtsdifferenzen wurden die ACTH-Werte im Ergebnis-Abschnitt dieser Arbeit nicht daraufhin aufgeschlüsselt. Alle untersuchten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Messung in stationärer Behandlung.

Von weitaus grösserem Einfluss auf das ACTH-Resultat sind die folgenden Faktoren:

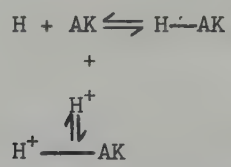
1. Blutentnahme-Bedingungen (40)
2. Art der Bestimmungsmethode
3. Zeitpunkt der Bestimmung.

Zum Vergleich verschiedener Ergebnisse sind Angaben zu Punkt 2 und 3 unbedingt erforderlich.

B. M E T H O D I K

1. Prinzip des Radioimmunoassay (R I A)

Der radioimmunologische Hormonnachweis - 1959 von Yalow und Berson für Insulin entwickelt und inzwischen für viele Proteohormone erhältlich - verbindet die hochspezifische Antigen-Antikörper-Reaktion, ein immunologisches Verfahren, mit der Radioisotopentechnik zur in-vitro-Bestimmung kleinster Substanzmengen in Blut oder Urin. Die Grenze der radioimmunologischen Nachweisbarkeit liegt heute bei den meisten Verfahren im Piccogrammbereich (1 pg= 10-12 g). Jeder Radioimmunoassay beruht auf der Konkurrenz zwischen einer radioaktiv markierten Substanz und einer zu bestimmenden unmarkierten Substanz um Bindung an einer begrenzten Anzahl von Bindungsplätzen eines spezifischen Antikörpers (Prinzip der kompetetiven Bindung).
Bei einer radioimmunologischen Hormonbestimmung beispielsweise bildet sich nach Zugabe einer definierten Menge radioaktiv markierten Hormons H^+ und einer definierten Menge des spezifischen Antikörpers AK zu einer unbekannten Menge des zu bestimmenden Hormons H folgendes Gleichgewicht aus:



Nach Einstellung eines Gleichgewichts erlaubt das Verhältnis von gebundenem zu ungebundenem Hormon (markeirt) Rückschlüsse auf die Konzentration des unmarkierten Hormons. Falls kein Hormon in der untersuchten Probe enthalten ist, wird die maximal mögliche Menge markierten Hormons vom Antikörper gebunden. Je mehr endogenes Hormon die Probe enthält, desto weniger zugegebenes radioaktiv markiertes Hormon wird an

Antikörper gebunden, desto geringer ist also die an Protein gebundene Radioaktivität. Somit zeigt die zu bestimmende Hormonkonzentration eine direkte Proportionalität zur freien und eine umgekehrte Proportionalität zur gebundenen Radioaktivität.
Nach Einstellung des oben skizzierten Gleichgewichts trennt man freie von proteingebundener Substanz durch Adsorption, Elektrophorese, Proteinfällung oder eine ähnliche Technik. In einer der erhaltenen Fraktionen wird anschliessend die Radioaktivität im Spektrometer gemessen und die unbekannte Hormonmenge mittels Eichkurve graphisch bestimmt. Dies lässt sich durch parallele Messung definierter Mengen nicht markierten Hormons, der sogenannten Standardlösung, erstellen.

2. Der ACTH - Radioimmunoassay

Besondere Schwierigkeiten beim radioimmunologischen ACTH-Nachweis ergeben sich aus folgenden Umständen:

1. Die sehr niedrige Blutkonzentration von ACTH im Picogrammbereich macht eine Anreicherung vor dem eigentlichen Messvorgang erforderlich.
2. Wegen zahlreicher Störfaktoren im Plasma ist ausserdem noch eine Extraktion des ACTH nötig (37).
3. Gegen ACTH sind spezifische Antikörper nur schwer zu erzeugen, da ACTH als kleines Molekül ohne Disulfidbrücken nur schwachen Antigencharakter besitzt, vielmehr im Gegenteil zur Immunsuppression eingesetzt wird (100).

ACTH - Antikörper

Die Gewinnung von spezifisch gegen ACTH gerichteten Antikörpern erfolgt durch Immunisierung von Meerschweinchen mit Schweine-ACTH, das die gleiche N-terminale Aminosäuresequenz 1-24 wie menschliches ACTH besitzt.

Der resultierende Antikörper soll über möglichst hohe Affinität und Spezifität gegenüber ACTH verfügen. Seine Qualität bestimmt weitgehend die Empfindlichkeit der Methode.

ACTH - Markierung

Zur Markierung wird radioaktives ^{125}J eingesetzt. Markiertes und unmarkiertes ACTH dürfen sich in biologischer wie immunologischer Hinsicht nicht unterscheiden.

Radioaktiv markiertes ^{125} J-ACTH, ACTH-Antikörper und ACTH-Standardlösungen mit definierten Hormonmengen werden heute industriell hergestellt. In der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen wird der Radioimmunoassay der Firma Amersham, Bukkinghamshire, England, eingesetzt. Er basiert auf der 1968 von Berson und Yalow entwickelten Methodik (9) unter Verwendung einer von Ratcliffe und Edwards (103) angegebenen Extraktionstechnik.

Durchführung des A C T H - Radioimmunoassay

1. Gewinnung der Proben
2. Extraktion des ACTH aus dem Plasma
3. Inkubation von Probe oder Standardlösung mit definierten Mengen von Antiserum und ^{125}J-ACTH
4. Trennung des freien vom Antikörper-gebundenen ACTH
5. Messung der radioaktiven Impulse in einer der Fraktionen
6. Auswertung

2.1 Probengewinnung

Die Blutabnahme sollte möglichst schonend vorgenommen werden. Denn sie stellt in jedem Fall für den Patienten eine Streßsituation dar und stimuliert somit in nicht näher voraussehbarem Ausmass die ACTH-Sekretion (69). Ideal - gerade auch für häufige Blutabnahmen - ist ein Venenkatheter, der schon am Vorabend des Untersuchungstages gelegt wird unddann nahezu stressfreie Blutentnahme, auch im Schlaf, ermöglicht (41).
Da nicht alle Faktoren, die die ACTH - Sekretion beeinflussen, zu kontrollieren sind oder nur mit einem in praxi nicht realisierbarem Aufwand, sollte die Blutentnahme zumindestens unter möglichst standartisierten Bedingungen erfolgen.

Als Forderungen in diesem Sinne galten:

1. Stress- und schmerzfreie Blutentnahme, möglichst mit Venenkatheter
2. Abnahme wegen der bekannten circadianen Rhythmik des ACTH nur zu definierten Zeiten: um 8 - 12 - 16 - 20 - 24 Uhr
3. Vermeiden jeglicher Hypo- oder Hyperglykämie
4. Rechtzeitiges Absetzen aller Medikamente, die Einfluss auf die ACTH-Sekretion ausüben können wie Adrenalin, Insulin, Östrogene, Schilddrüsenhormone und besonders Glucokortikoide. Depot-Präparate müssen mindestens 3 Wochen vor der Untersuchung abgesetzt werden (39).

Nach der Abnahme muss das Blut möglichst sofort zentrifugiert werden, da das ACTH sehr schnell aus dem Blut eliminiert wird.
Besser et al. (11) konnten dies durch Zugabe von ACTH zu frischem Blut sehr eindrucksvoll zeigen.
In frischem Plasma ist die Stabilität dagegen wesentlich grösser (29). Bis zur eigentlichen Analyse kann das Plasma bei -20°C tiefgefroren aufbewahrt werden.

Nach dem Auftauen muss das Fibrin durch Zentrifugieren oder Umrühren mit einem Glasstab entfernt werden.

2.2 A C T H - Extraktion aus dem Plasma (1)

a) Adsorption an Glas

Zwischen 2 und 8 ml Plasma füllt man in spezielle Extraktionsröhrchen, die zur Adsorption des ACTH Glaspartikel enthalten.
Zur besseren Suspension wird anschliessend 30 Minuten auf dem Rotationsmixer gemischt, dann mit etwa 1000 g 2 Minuten lang zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit sorgfältig aspiriert und verworfen. Mit 2 ml Aqua destillata und anschliessend mit 2 ml n-HCl wird in gleicher Weise gewaschen.

b) Desorption

Durch 2o-minütiges Schütteln mit 1 ml 5o%iger Acetonlösung wird das ACTH wieder eluiert. Nach erneutem Zentrifugieren überführt man die überstehende Flüssigkeit sorgfältig in spezielle Verdampferröhrchen, ohne dabei die Glaspartikel aufzuwirbeln. Mit weiteren 0,5 ml 50%iger Acetonlösung wird nochmals eluiert. Im Wasserbad (55°C) mit kontinuierlichem Luft- oder Stickstoffstrom über der Flüssigkeitsoberfläche verdampft die oben gewonnene Flüssigkeit. Der verbleibende Rückstand wird schliesslich in 700 µl Pufferlösung gebracht.

2.3 Inkubation

a) Inkubationsansätze zur Erstellung der Eichkurve

Hierzu benötigt man eine geometrische Verdünnungsreihe der gelieferten Standardlösung, die ACTH in einer Konzentration von 800 pg/ml enthält. Zu die-

sem Zweck wird je 300 µl Puffer in vier Verdampferröhrchen abgefüllt. Dem ersten fügt man 300 µl der unverdünnten Standardlösung zu, mischt gut durch und überführt 300 µl der entstandenen ersten Verdünnung in das zweite mit 300 µl Pufferlösung gefüllte Röhrchen. Entsprechend wiederholt man diese Prozedur bei den folgenden Röhrchen und erhält die weiteren Verdünnungen.
In jeweils doppelter Ausführung werden anschliessend je 100 µl der unverdünnten Standardlösung sowie ihrer ersten bis vierten Verdünnung abgefüllt (Röhrchen 1 - 10).

b) Inkubationsansatz zur Nullpunktbestimmung

Jeweils 100 µl ACTH-freie Lösung wird in Röhrchen Nr. 11 und 12 gefüllt.

c) Inkubationsansätze des Plasmas mit unbekannter ACTH-Konzentration

In zwei verschiedenen Konzentrationen wird jede Probe mit unbekannter ACTH-Konzentration bestimmt. Dazu füllt man in Glas A 100 µl der extrahierten Lösung und Glas B 50 µl dergleichen zusammen mit 50 µl Pufferlösung.

d) Erste Inkubation

100 µl Antiserum erhält jeder Ansatz zugesetzt. Gut gemischt und mit einem Parafilmverschluss vor Austrocknung geschützt werden die Proben mindestens 20 Stunden, in Tübingen sogar drei Tage, lang inkubiert.
Diese verlängerte Inkubation und die getrennte Zugabe von Antiserum und markierten ^{125}J-ACTH mit zwei separaten Inkubationsphasen ergibt bei der graphischen Darstellung der Eichkurve einen wesentlich steileren Kurvenverlauf und ermöglicht so eine höhere Genauigkeit, speziell bei der Auswertung im höheren Konzentrationsbereich.

e) Zweite Inkubation

Nach Zugabe von je 100 µl ^{125}J-ACTH folgt eine zweite Inkubation von sechs bis acht Stunden Dauer. Dieser Zeitraum soll nicht weiter ausgedehnt werden. Andernfalls gehen die oben dargestellten Vorteile zweier getrennter Inkubationsphasen wieder verloren.

Zusammenfassendes Protokoll der Inkubationsansätze

(in µl)

Glas-Nr.	Extrakt.-lösung	1. 2. 3. 4. Verdünnung	Puffer-lösung	Anti-serum	^{125}J-ACTH
1	100			100	100
2	100			100	100
3		100		100	100
4		100		100	100
5		100		100	100
6		100		100	100
7		100		100	100
8		100		100	100
9		100		100	100
10		100		100	100
11	100			100	100
12	100			100	100
13	100			100	100
14	50		50	100	100

2.4 Trennung von freiem und gebundenem ACTH

Im Anschluss an die zweite Inkubation wird jeder Probe 0,1 µl einer Holzkohlensuspension zur Adsorption des freien ACTH zugesetzt, gut durchmischt und anschliessend sofort zentrifugiert (bei 1000 g etwa 5 Minuten lang). Dies ist der einzige streng zeitabhängige Schritt des ACTH-Radioimmunoassay. Nur durch sofortiges Zentrifugieren kann die maximale Antigen-Antikörper-Bindung erfasst werden. Andernfalls steigt die an Holzkohle gebundene Radioaktivität langsam weiter an, möglicherweise als Folge einer Desorption von markierten ^{125} J-ACTH aus dem Antigen-Antikörper-Komplex. Nach dem Zentrifugieren sind die Wechselwirkungen zwischen dem Holzkohlenrest und der überstehenden Flüssigkeit nur noch minimal.
Die gesamte überstehende Flüssigkeit wird sorgfältig aspiriert und verworfen. Dabei muss jegliches Aufsaugen von Holzkohle, an die jetzt das freie ACTH adsorbiert ist, vermieden werden.

2.5 Messung der radioaktiven Impulse

Im Gamma-Spektrometer wird jede Holzkohlenprobe 30 Sekunden gemessen. Die hohe Anzahl der radioaktiven Impulse, etwa 10 000 pro Messung, reduziert die unvermeidliche statistische Variation. So liegt die Standardabweichung bei 10 000 gemessenen Impulsen in der Grössenordnung von 1%. Die Geometrie der verwendeten Messröhrchen, speziell ihre Wanddicke, muss weitgehend übereinstimmen.

2.6 Auswertung

In einer Graphik wird die Anzahl der radioaktiven Impulse gegen die ACTH-Konzentration in pg/ml Plasma aufgetragen. Die Messwerte für 800, 400, 200, 100 und 50 pg/ml Plasma ergeben die Standardkurve. Für jede Versuchsserie muss eine neue Eichkurve erstellt werden.

Streng genommen können die Ergebnisse nur als "pg-Standard-ACTH-Äquivalent" ausgedrückt werden (128).

Zur Ermittlung der tatsächlichen ACTH-Konzentration aus dem Mittelwert der beiden gemessenen Proben dient folgende Formel:

$$\text{pg ACTH/ml Plasma} = \frac{c.5 \cdot v}{V \cdot 700}$$

c: die interpolierte ACTH-Konzentration auf der Eichkurve
V: Plasmavolumen mit unbekannter Konzentration (ml)
v: Volumen der Extraktionslösung der Proben (µl)

3. Methodenkritik des ACTH-Radioimmunoassay

Nach Angaben des Herstellers (1) umfasst der hier dargestellte Radioimmunoassay einen Messbereich von 10-4000 pg ACTH/ml.

Methodenkritik des ACTH-Radioimmunoassay

Bei Anwendung und Auswertung der radioimmunologischen ACTH-Bestimmung müssen einige Schwachstellen der Methode beachtet werden.

1. Relativ geringe Empfindlichkeit
   Bei einer Nachweisbarkeitsgrenze von etwa lo pg/ml in der angegebenen Durchführung können ACTH-Konzentrationen unter dem Normbereich, wie sie beispielsweise bei der HVL-Insuffizienz oder nach hochdosierter Steroid-Therapie verkommen, nicht genau beurteilt werden.

2. Grosse erforderliche Plasmavolumina
   Pro Messung sind etwa 5 ml Plasma nötig. Dies schränkt die Möglichkeit sehr häufiger Messungen ein. Bei Kindern stellt die Probengewinnung dann häufig ein Problem dar.

3. Lange Auswertungszeit
   Um die maximale Empfindlichkeit zu erzielen, sind längere Inkubationen erforderlich (73).

4. Fehlen eines Internationalen Standards
   Wie bei einigen anderen Hormonen des Hypophysen-Vorderlappens existiert noch kein international anerkannter Radioimmunoassay-Standard für ACTH. Der in Tübingen verwandte RIA wird mit einer Vergleichspräparation der U.S. National Pituitary Agency (Fraktion 8B-Lerner and Upton) geeicht. Somit können radioimmunologisch bestimmte ACTH-Konzentrationen nur dann miteinander verglichen werden, wenn sie mit derselben Kombination von Antiserum und Standardlösung ermittelt worden sind (39).

Diskrepanzen zwischen Bio- und Radioimmuno-Assay beziehungsweise zwischen verschiedenen RIAs

Der Antikörper reagiert nicht mit dem gesamten Molekül, sondern nur mit einer Sequenz von drei bis fünf Aminosäuren, der sogenannten "Antigenen Determinante". Die zahlreichen inzwischen entwickelten Radioimmunoassays richten ihre Antikörper jeweils gegen unterschiedliche antigene Determinanten. Diese kann Teile der C-terminalen Aminosäuren-Sequenz (25-39) oder aber der N-terminalen Sequenz (Position 1-24), die für die biologische Wirkung entscheidend ist, umfassen (70).
Gleichzeitige Bestimmungen von Aubert und Felber (6) ergaben höhere Spiegel bei Verwendung von C-terminalen als von gegen die N-terminale Sequenz gerichteten Antikörpern. Beide Ergebnisse lagen ausserdem höher als die der Bioassays. Experimente von Besser et al. (95,97) zeigten denselben Zusammenhang: Nach iv-Injektion verschwand biologisch bestimmtes ACTH schneller aus der Zirkulation als immunoreaktiv bestimmtes (25).
Als Erklärung nimmt man einen proteolytischen Hormonabbau an, der am N-terminalen Ende des ACTH beginnt und zu einem noch immunoreaktiven, biologisch aber nicht mehr aktiven Produkt führt. Erst die weitere Proteolyse lässt dann auch die Immunoreaktivität verschwinden.
Die Gefahr einer irrtümlichen Mitbestimmung biologisch inaktiver ACTH-Fragmente scheint somit bei Verwendung von Antikörpern gegen die C-terminale Aminosäuresequenz grösser zu sein. Deshalb wird in Tübingen ein N-terminaler Antikörper vorgezogen (6, 116).

4. Alternative Bestimmungsmethoden

4.1 Biologische Verfahren

Die schon vor der Radioimmunoassay-Ära entwickelten Techniken

1. Messung der adrenalen Ascorbinsäurekonversionsrate (96)
2. Messung der Kortikoidfreisetzung in Nebennierenvenen (74, 76)

waren für klinisch-diagnostische Zwecke zu wenig empfindlich. Stattdessen bestimmte man als indirekten Parameter die Plasma-Cortisol-Konzentration oder dessen Urinderivate.
In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue und wesentlich empfindlichere Bioassays entwickelt.
Sie beruhen auf den beiden Hauptwirkungen des ACTH in der Nebennierenrinde: 1. Steigerung der Steroidbildung (76)
2. Verringerung des Ascorbinsäuregehaltes (21, 114).

4.2. Der Radiorezeptor-Assay (Lefkowitz et al.) (73)

Das Grundprinzip des Radioimmunoassay, die kompetetive Bindung, wird in diesem Verfahren übernommen. Nur treten an die Stelle der Antikörper als Bindungsproteine membranständige ACTH-Rezeptoren, die zuvor aus homogenisierten Nebennierenrinden-Zellen (Mäuse) gewonnen wurden. Die hohe biologische Spezifität des Bioassays verbindet sich in diesem Verfahren mit der überlegenen Empfindlichkeit des Radioimmunoassay. Die Nachweisbarkeitsgrenze kann auf etwa 5 pg/ml, teilweise sogar bis zu 1 pg/ml gesenkt werden.

4.3 Der Redox - Bioassay

Die Grundlage dieser Methode bildet die bereits 1948 von

Sayers et al. (114) nachgewiesene Ascorbinsäure-Abnahme der Nebennierenrinde nach Zugabe von ACTH.
Eine nicht proliferierende Nebennieren-Organkultur (Schwein) wird eine definierte Zeit einer zu bestimmenden ACTH-Lösung ausgesetzt. In der Zona fasciculata bewirkt ACTH eine Zunahme, in der Zona reticularis dagegen eine Abnahme der Reduktionskapazität. In gefärbten Gewebeschnitten bestimmt man mittels Mikro-Densitometrie die Farbintensität nur der Zona reticularis. Sie steht in umgekehrter Proportionalität zum Logarithmus der ACTH-Konzentration.
Der Redox-Assay verschiebt die Grenze der Nachweisbarkeit in den Femtogramm-Bereich pro Milliliter Plasma (1 fg= 10^{-15}g). Er ist also etwa 1000 mal empfindlicher als die bisher genannten Methoden zur ACTH-Bestimmung und darüberhinaus eine der empfindlichsten Hormonnachweisverfahren, die je entwickelt wurden. Damit bietet sich der Redox-Bioassay zur Messung aller subnormalen ACTH-Spiegel an, bei - spielsweise bei HVL-Insuffizienz oder sekundärer Neben - nierenrinden-Insuffizienz, darüberhinaus überall dort, wo nur geringe Plasmamengen entnommen werden können, also bei Kleinstkindern und bei Serienuntersuchungen in kurzen Abständen (107).

Übersicht über die Empfindlichkeit verschiedener ACTH - Messmethoden

Autor		Empfindlichkeit (pg/ml)
Lipscomb-Nelson (76)	Bioassay	100
Sayers (114)	Bioassay	1
Chayen (21)	Bioassay	0,01
Landon (69)	RIA	10
Lefkowitz (73)	Radio-Rezeptor Assay	5
	Redox-Assay	0,001

Vergleichsmessungen mit den obigen Methoden ergaben ähnliche Spiegel. Zur ACTH-Bestimmung im unteren Picogrammbereich sollten allerdings der Redox-Assay und C-terminale - RIA bevorzugt werden.

Klinische Anwendungsbereiche des ACTH-Radioimmunoassays

Bei intaktem Regelkreis und ausreichender Nebennierenrindenfunktion kann das Plasma-Cortisol als ein "brauchbarer Bio-Assay für endogenes ACTH dienen (104). Die klinischen Hauptindikationen des ACTH-RIA sind deshalb Zustände, in denen diese Aktivitäten dissoziiert sind:

1. Differential-Diagnose der Ätiologie des Cushing-Syndrom

Seitdem beim M. Cushingauch normale ACTH-Werte gefunden wurden (105), spielt die ACTH-Bestimmung für die Diagnose eine weit geringere Rolle als für die Aufklärung der Ätiologie eines nachgewiesenen Cushing-Syndrom. Auf den Dexamethason-Hemmtest kann aber nicht verzichtet werden (46). Allgemein erlauben in der Endokrinologie dynamische Tests mit definierter Stimulation oder Suppression meist weitgehendere Schlüsse als die alleinige Bestimmung von Basalwerten. Abgesehen vom Metopiron-Test sind dynamische Tests mit ACTH-Bestimmung überflüssig, da die leichter durchzuführenden Plasma-Corticosteroid-Bestimmungen die gleichen Ergebnisse liefern (70).

2. Therapie-Kontrolle des Morbus Cushing

Speziell die Frage, ob eine Operation oder Strahlentherapie erfolgreich war oder ob sich nach Adrenalektomie ein Nelson-Syndrom entwickelt, kann mit Hilfe des ACTH-RIA sehr zuverlässig beantwortet werden.

3. Therapie-Kontrolle bei ektoper ACTH-Produktion

4. Differential-Diagnose zwischen primärer und sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz

Wegen der geringen Empfindlichkeit des ACTH-Radioimmuno-Assays im unteren Normbereich, wie er bei der sekundären NNR-Insuffizienz vorliegt, sollte zusätzlich der Metopiron-Test durchgeführt werden. Durch eine Blockade der Cortisolsynthese sinkt in diesem Test bei intaktem Hypothala-

mus-HVL-NNR-Regelkreis der Plasma-ACTH- und Cortisol-Spiegel ab, niederpolare 17-OHCS zeigen im Urin einen deutlichen Anstieg.

5. Therapie-Kontrolle des Adrenogenitalen Syndrom

Häufigere ACTH-Bestimmungen ermöglichen hier eine optimale Einstellung der Steroid-Therapie.

6. Nachweis zirkulierender Antikörper gegen ACTH nach langdauernder ACTH-Medikation (137)

Als Screening-Test für Hypopituitarismus oder Cushing-Syndrom scheidet der ACTH-RIA wegen häufiger Überschneidung mit dem Normalbereich aus.

5. Statistische Auswertung

5.1 Mittelwert und Standardabweichung

In jedem der untersuchten Patientenkollektive wurden Mittelwert und Standardabweichung für jeden Zeitpunkt gesondert berechnet.

5.2 t-T e s t

Fünf ACTH-Messungen pro Tag bei teilweise erheblicher Streuung erlaubten keine statistisch sicherbaren Aufschlüsse über den Verlauf der circadianen ACTH-Rhythmik.

5.3 U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney (130)

Der U-Test vergleicht zwei voneinander unabhängige Stichproben und prüft dabei folgende Alternativhypothese: "Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Beobachtung der ersten Grundgesamtheit" - beispielsweise die ACTH-Werte bei der HVL-Insuffizienz um 8 Uhr - " grösser ist als eine beliebig gezogene Beobachtung der zweiten Grundgesamtheit" - also beispielsweise die ACTH-Werte beim M.Addison um 8 Uhr - "ist ungleich 1/2" (113).

Die eigentliche Durchführung des U-Tests erfolgte durch Herrn Schubrink vom Rechenzentrum der Universität Tübingen. Dazu wurden die ACTH-Messwerte eines Patientenkollektives für einen Zeitpunkt in eine aufsteigende Rangfolge gebracht, Rangsummen erstellt und daraus eine Prüfgrösse errechnet. Um die oben erwähnte Nullhypothese zu bestätigen, muss diese Prüfgrösse einen Rangsummenwert überschreiten, der für eine vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit alpha und den vorliegenden Stichprobenumfang n aus einer Tabelle entnommen werden kann (113). Sollte die Prüfgrösse also gleich oder kleiner als dieser kritische Tabellenwert für den zweiseitigen Test sein, so kann die Nullhypothese verworfen werden. Die beiden verglichenen Gruppen unterscheiden sich dann signifikant mit der vorgewählten Irrtumswahrscheinlichkeit von alpha= 0.05.

6. Patienten

Bei insgesamt 123 Patienten wurde fünfmal täglich radioimmunologisch die ACTH-Konzentration in pg/100 ml Plasma bestimmt: um 8^{00}, 12^{00}, 16^{00}, 20^{00} und 24^{00} Uhr.
Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer Behandlung der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Tübingen.

Im Einzelnen wurden die folgenden Erkrankungen erfasst:

Adipositas (n=6)
Das Körpergewicht der untersuchten Patienten lag zwischen 43 und 97% über dem Durchschnittsgewicht, bestimmt nach den Wissenschaftlichen Tabellen Geigy.
Hinweise für andere, speziell endokrine Erkrankungen bestanden nicht.

HVL-Totalinsuffizienz (n= 16)

16 Patienten zwischen 16 und 69 Jahren, 10 Frauen und 6 Männer, mit einer Krankheitsdauer zwischen sieben Jahren und zwei Monaten wurden untersucht.

Eine Substitution mit Cortison war rechtzeitig vor der ACTH-Bestimmung abgesetzt worden.

HVL-Partialinsuffizienz (n = 10)

Postoperative HVL-Totalinsuffizienz (n=19)

Bei elf Patienten wurde die Hypophyse transfrontal subtotal reseziert, in vier Fällen eine Betatron-Bestrahlung mit 4000-5000 RHD angeschlossen und in weiteren vier Fällen eine alleinige ^{90} Yttrium-Spickung der Hypophyse durchgeführt. Histologisch fand man elf chromophobe, sechs eosinophile Adenome, sowie zwei Kraniopharyngeome.

Postoperative HVL-Partialinsuffizienz (n=4)

In allen Fällen erfolgte eine subtotale Resektion wegen eines chromophoben Adenoms.

Akromegalie vor Therapie (n=6)

Akromegalie nach operativer oder Strahlen-Therapie (n=9)

Bei drei Patienten war eine subtotale, transsphenoidale Hypophysektomie, bei zwei Patienten eine Betatron-Radiatio mit 4000 - 5000 RHD, in drei Fällen eine ^{90}Yttrium-Spickung und bei einem Patienten eine postoperative Spickung der Hypophyse durchgeführt worden.

Morbus Cushing-Zustand nach bilateraler Adrenalektomie (n=5)

Morbus Addison (n = 5)

3-beta-ol-Dehydrogenase-Mangel (n=18)

11-Hydroxylase-Mangel (n=4)

Als Kontrollgruppe dienten 20 Patienten ohne klinische oder laborchemische Hinweise für die Existenz einer endokrinen Erkrankung. Wegen Hypo- und Hypertonie, Harnwegsinfekt,

Sinusitis, Adnexitis, Cholecystitis, Malabsorption, Knochenmarksdepression, Collum-Carcinom, Osteoporose, Fettleber, Herzinsuffizienz und vegetativer Labilität war eine stationäre Therapie erforderlich.

C. ERGEBNISSE

1. Normalkollektiv

1.1 ACTH-Messwerte

Bei den 20 untersuchten Patienten ohne endokrine Erkrankungen fanden sich im Mittel folgende ACTH-Konzentrationen (in pg/ml):

um 8 Uhr: 97.9 (± 74.0)
um 12 Uhr: 75.3 (± 39.3)
um 16 Uhr: 69.5 (± 47.7)
um 20 Uhr: 64.0 (± 40.3)
um 24 Uhr: 65.9 (± 46.7)

Damit zeigte sich ein Tagesrhythmus mit einem morgendlichen Maximum um 8 Uhr, anschliessendem kontinuierlichen Abfall und einem leichten erneuten Anstieg gegen Mitternacht.

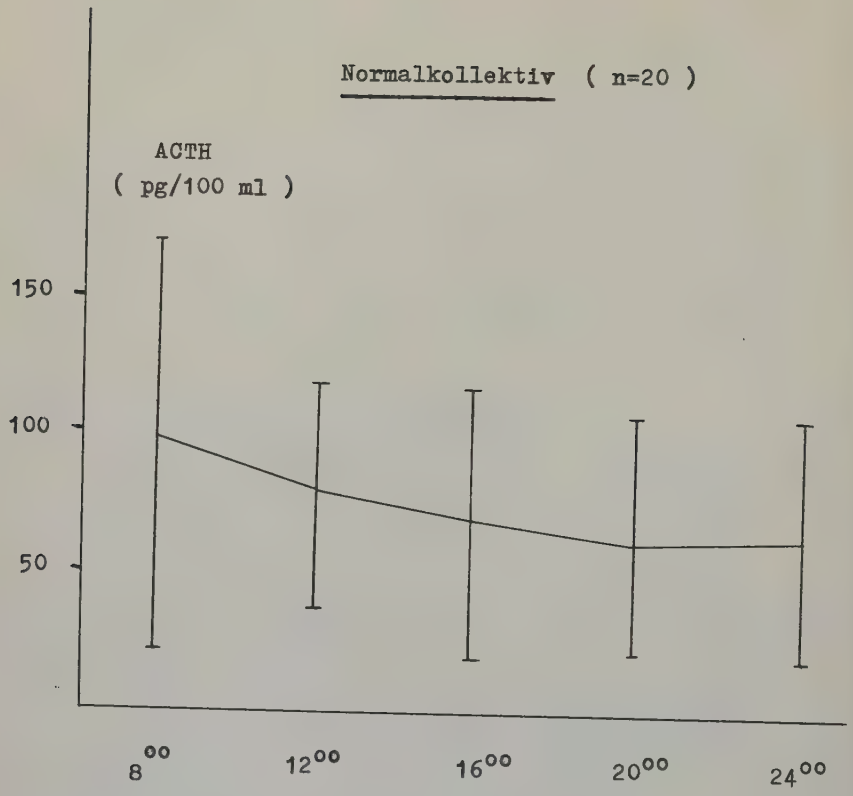
1.2 Signifikanzen im U-Test

Die folgende Tabelle zeigt signifikante Unterschiede - mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit alpha= 0.05 - zwischen dem Normalkollektiv und allen anderen untersuchten Gruppen.

Nr.	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
2 Adipositas		X	X		
3 HVL-Insuffizienz	X	X	X	X	X
4 HVL-Partial-Insuffizienz					
5 Postop. HVL-Insuffizienz	X	X	X	X	X
6 Postop. HVL-Partial-Insuffizienz	X				
7 Akromegalie					
8 Akromegalie nach Therapie	X	X	X	X	
9 M.Cushing nach bilat. Adr.			X	X	X
10 M. Addison		X	X		X

Nr.		8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
11	3-beta-ol-Dehydrog.-Def.					
12	11-Hydroxylase-Mangel					

Nur um 12 und 16 Uhr lag der ACTH-Spiegel signifikant höher bei den Adipösen verglichen mit dem Normalkollektiv. Zu allen gemessenen Zeiten unterschied sich dieses signifikant von den erniedrigten ACTH-Spiegeln bei HVL-Insuffizienz vor und nach operativer Therapie sowie der Akromegalie nach operativer oder Strahlen-Therapie (abgesehen vom 24-Uhr-Wert). Dazu im Gegensatz zeigten die akromegalen Patienten vor Therapie, Patienten mit 3-beta-ol-Dehydrogenase- und 11-Hydroxylase-Mangel sowie mit partieller HVL-Insuffizienz keine signifikanten Abweichungen von der Kontrollgruppe. Bei postoperativer partieller HVL-Insuffizienz ergab der U-Test nur um 8 Uhr signifikant gegenüber dem Normalkollektiv erniedrigte Werte. Die erhöhten ACTH-Konzentrationen bei M.Cushing-Patienten nach bilateraler Adrenalektomie waren nur in der zweiten Tageshälfte (16, 20, 24 Uhr) und bei M.Addison nur um 12, 16 und 24 Uhr statistisch zu sichern.


Normalkollektiv (n=20)
ACTH
(pg/100 ml)
150
100
50
8^00
12^00
16^00
20^00
24^00

2. Adipositas

2.1 ACTH - Messwerte

	cm	kg	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
1. H.L.	165	75	59,5	184.8	455.0	59.5	52.5
2. U.B.	167	111,2	67.2	196.0	296.8	296.8	273.0
3. G.E.	166	113	176.4	58.8	84.7	71.4	42.0
4. D.A.	154	82.4	161.7	163.8	107.8	151.2	138.6
5. D.M.	154	70	105.0	78.8	78.4	28.0	50.9
6. K.H.	155	65	168.0	-	162.4	77.0	63.0

Bei den sechs untersuchten Patienten mit exogener Adipositas lagen die ACTH-Spiegel im oberen Normbereich und darüber, und zwar im Mittel um 8 Uhr 123.0 ($\pm$ 52.6) pg/ml
12 Uhr 136.0 ($\pm$ 63.8)
16 Uhr 197.5 ($\pm$ 149.9)
20 Uhr 114.0 ($\pm$ 98.3)
24 Uhr 103.3 ($\pm$ 90.3)

Bei den ersten beiden Patienten scheint das Maximum in die Nachmittag- und Abendstunden verschoben, die Patienten Nr. 4 und Nr. 6 zeigen in dieser Zeit einen zweiten Gipfel.

2.2 Signifikanzen im U-Test

Nr.	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
1 Normalkollektiv		X	X		
3 HVL-Insuffizienz	X	X	X	X	X
4 HVL-Partialinsuffizienz			X		
5 Postop.HVL-Insuffizienz	X	X	X	X	X
6 Postop.Partialinsuff.	X				
7 Akromegalie					
8 Akromegalie n.Therapie	X	X	X	X	X

Nr.	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
9 M.Cushing n.bilat.Adr.					X
10 M.Addison					
11 3-beta-ol-Dehydrogenase M.		X	X		
12 11-Hydroxylase-Mangel					

Verglichen mit dem Normalkollektiv war die Erhöhung der ACTH-Spiegel der Adipösen nur um 12 und 16 Uhr signifikant. Deutlich unterschieden sie sich jedoch zu allen untersuchten Zeiten von den erniedrigten Spiegeln bei HVL-Insuffizienz, postoperativer HVL-Insuffizienz, sowie bei Akromegalie nach operativer oder Strahlen-Therapie. Nur zu einzelnen Zeiten zeigten sich im U-Test Signifikanzen im Vergleich der Adipösen mit HVL-Partialinsuffizienten Patienten (16^{00}), mit postoperativ HVL-Partialinsuffizienten (8^{00}), mit Cushing-Patienten nach bilateraler Adrenalektomie (24^{00}), mit 3-beta-ol-Dehydrogenase-Mangel (12^{00} und 16^{00}).
Signifikante Unterschiede zu den ACTH-Spiegeln bei Akromegalie, M.Addison und 11-Hydroxylase-Mangel bestanden nicht.

3. HVL-Insuffizienz

3.1 ACTH - Messwerte

Siehe graph. Darstellung.

Nahezu alle ACTH-Konzentrationen lagen bei Mittelwerten von

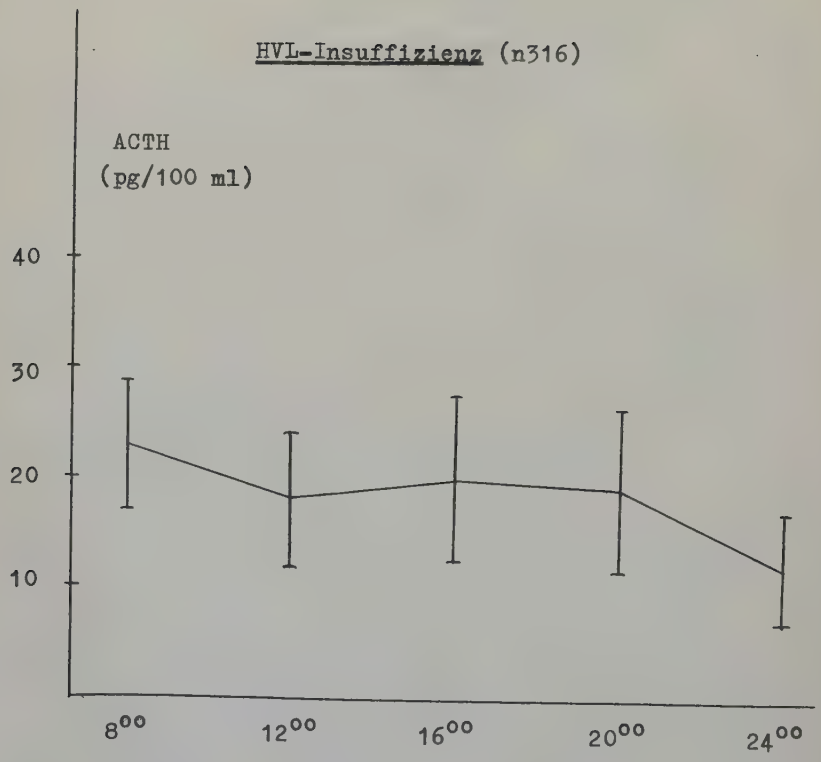
23.1 ($\pm$ 12.8) um 8 Uhr,
18.3 ($\pm$ 12.4) um 12 Uhr,
20.4 ($\pm$ 15.2) um 16 Uhr,
19.2 ($\pm$ 15.2) um 20 Uhr,
12.4 ($\pm$ 10.7) um 24 Uhr

deutlich unterhalb des Normbereiches und damit oft an der Nachweisbarkeitsgrenze des ACTH-RIA. Der Tagesverlauf zeigt bei sehr geringer Gesamtamplitude einen normalen Verlauf.

3.2 Signifikanzen im U-Test

Nr.	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
1 Normalkollektiv	X	X	X	X	X
2 Adipositas	X	X	X	X	X
4 HVL-Partialinsuffizienz	X	X	X	X	X
5 Postop.HVL-Insuffizienz					
6 Postop. HVL-Partialinsff.					
7 Akromegalie	X	X	X	X	X
8 Akromegalie n.Therapie	X				X
9 M.Cushing n.bilat.Adren.	X	X	X	X	X
10 M.Addison	X	X	X	X	X
11 3-beta-ol-Dehydrogenase-M.	X	X	X	X	X
12 11-Hydroxylase-Mangel			X		

Somit unterscheiden sich die deutlich reduzierten ACTH - Werte der HVL-Insuffizienz in der Signifikanzprüfung von allen anderen untersuchten Gruppen mit Ausnahme der ebenfalls erniedrigten ACTH-Spiegel bei postoperativer tota - ler und partieller HVL-Insuffizienz, bei Akromegalie nach operativer oder Strahlen-Therapie (12^{00}, 16^{00}, und 20^{00}).


HVL-Insuffizienz (n316)
ACTH
(pg/100 ml)
40
30
20
10
8^00
12^00
16^00
20^00
24^00

4. HVL-Partialinsuffizienz

4.1 ACTH - Messwerte

Siehe Graphik.

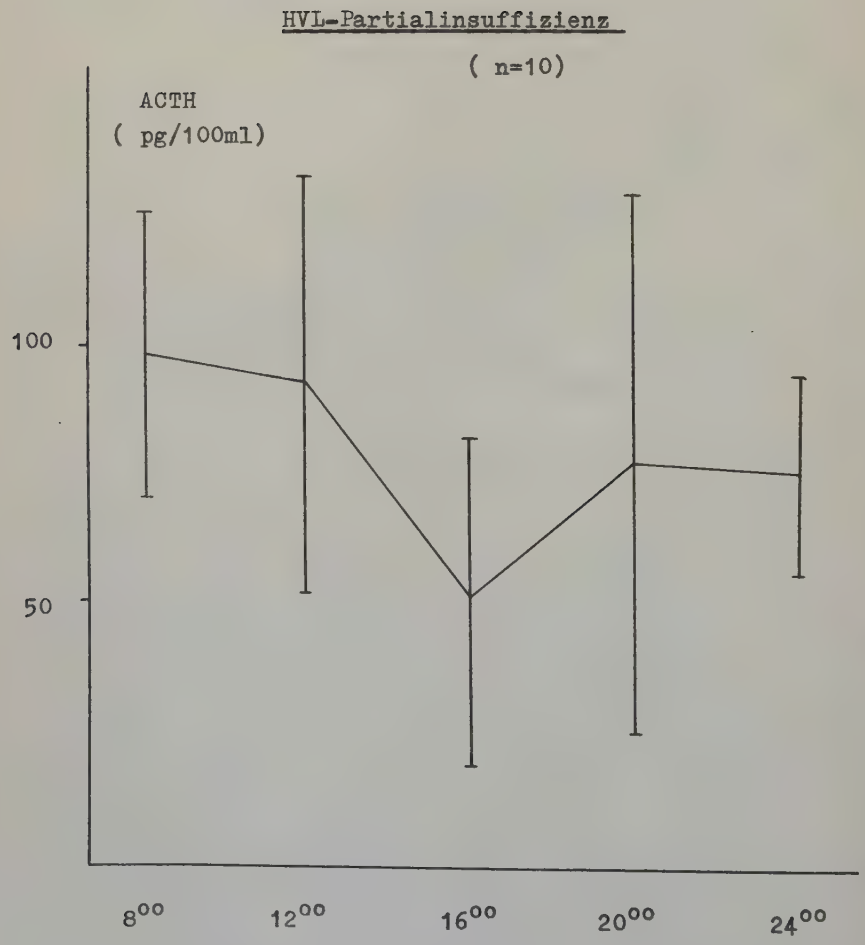
Für die Gruppe der Patienten mit partieller HVL-Insuffizienz (n = 10) ergaben sich folgende Mittelwerte:

Um 8 Uhr 95.6 (± 26.8) pg/ml
12 Uhr 89.7 (± 38.8)
16 Uhr 49.1 (± 3o.4)
20 Uhr 75.6 (± 49.6)
24 Uhr 72.9 (± 18.1)

Alle ACTH-Werte lagen im Normbereich, lediglich die 16-Uhr-Konzentration an ihrer unteren Grenze. Die Tagesrhythmik zeigte einen morgendlichen Gipfel mit anschliessendem Abfall auf das genannte 16-Uhr-Minimum und einen erneuten Anstieg in der zweiten Tageshälfte.

4.2 Signifikanzen im U-Test

Nr.	Patientengruppe	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
1	Normalkollektiv					
2	Adipositas			X		
3	HVL-Totalinsuffizienz	X	X	X	X	X
5	Postop. HVL-Insuffizienz	X	X	X	X	X
6	Postop. HVL-Partialin.	X				
7	Akromegalie					
8	Akromegalie n.Therapie	X	X	X	X	X
9	M.Cushing n. bilat.Adr.			X	X	X
10	M.Addison		X	X		
11	3-beta-ol-Dehydrogenase					
12	11-Hydroxylase-Mangel			X		


HVL-Partialinsuffizienz
(n=10)
ACTH
(pg/100ml)
100
50
8^00
12^00
16^00
20^00
24^00

Vom Normalkollektiv unterschied sich die untersuchte Gruppe der HVL-Partialinsuffizienten zu keinem Zeitpunkt des Tages, von der Gruppe der Adipösen nur um 16 Uhr, also zur Zeit des auffälligen Minimums. Signifikant waren die Unterschiede zu den erniedrigten ACTH-Spiegeln der prä- und postoperativen HVL-Totalinsuffizienten, sowie der operativ und strahlentherapierten Akromegalen. Als gleichfalls signifikant erwies sich der Vergleich mit den erhöhten ACTH-Konzentrationen der Cushing-Patienten nach bilateraler Adrenalektomie (16 bis 24 Uhr) und der Addison-Patienten (12 und 16 Uhr).

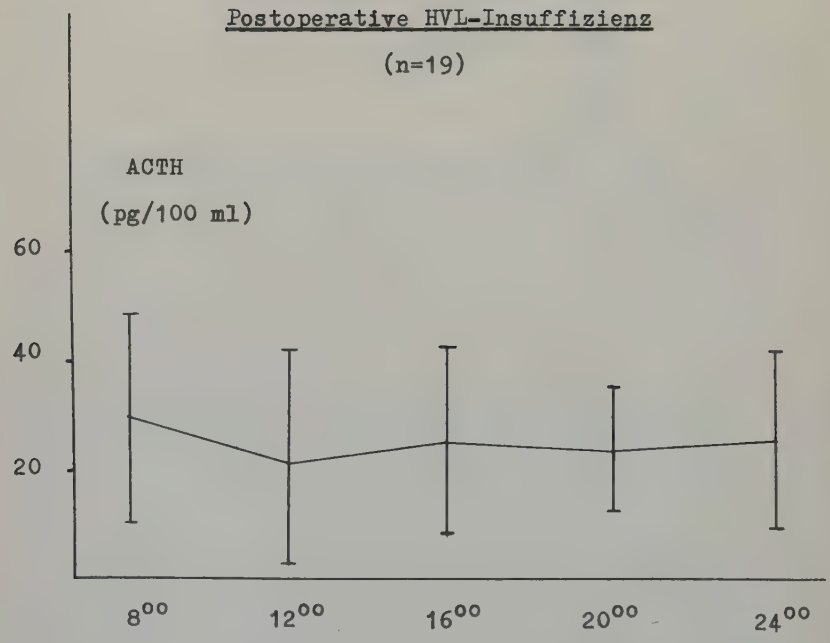
5. Postoperative HVL-Insuffizienz

5.1 ACTH - Messwerte

Siehe Graphik.

Im Mittel ergaben sich folgende ACTH-Konzentrationen in pg pro ml Plasma: Um 8 Uhr 29.6 (± 19.1)
12 Uhr 21.2 (± 20.8)
16 Uhr 26.5 (± 17.3)
20 Uhr 23.5 (± 11.5)
24 Uhr 23.5 (±16.7)

Alle Werte lagen unterhalb des Normbereichs. Die Breite der tagesrhythmischen Schwankungen erschien sehr eingeengt. Ein dezentes Maximum lag gegen acht Uhr.


Postoperative HVL-Insuffizienz
(n=19)
ACTH
(pg/100 ml)
60
40
20
8^00
12^00
16^00
20^00
24^00

5.2 Signifikanzen im U-Test

Nr.	Patientengruppe	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
1	Normalkollektiv	X	X	X	X	X
2	Adipositas	X	X	X	X	X
3	HVL-Insuffizienz					
4	HVL-Partialinsuffizienz	X	X	X	X	X
6	Postop.HVL-Insuff.(Part.)					
7	Akromegalie	X	X	X	X	X
8	Akromegalie n.Therapie					
9	M. Cushing n.bilat.Adren.	X	X	X	X	X
10	M. Addison	X	X	X	X	X
11	3-beta-ol-Dehydrogenase-M.	X	X	X	X	X
12	11-Hydroxylase-Mangel			X		

Im Vergleich zum Normalkollektiv wie zur Gruppe der Adipösen und HVL-Partialinsuffizienten erwies sich die ACTH-Konzentration der 19 Patienten mit postoperativer HVL-Insuffizienz als signifikant erniedrigt. Gleichfalls zu allen Zeiten konnte die Diskrepanz zu den erhöhten Werten der Akromegalen, der Cushing-Patienten nach bilateraler Adrenalektomie sowie der Addison- und 3-beta-ol-Dehydrogenase-Mangel-Patienten als statistisch relevant erhärtet werden.

6. Postoperative HVL-Partialinsuffizienz

6.1 ACTH - Messwerte

Nr.	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
1 F.E.	3.9	84.7	277.2	5.0	111.7
2 D.K.	42.0	173.3	70.8	188.7	14.0
3 T.L.	31.0	23.0	25.0	48.0	23.0
4 S.H.	5.0	22.4	5.0	3.5	14.0

Im Mittel ergaben sich folgende ACTH-Konzentrationen in pg pro ml Plasma: Um 8 Uhr 20.5 (± 19.1)
12 Uhr 75.9 (± 71.2)
16 Uhr 94.5 (± 124.9)
20 Uhr 61.3 (± 87.4)
24 Uhr 40.7 (± 47.5)

Angesichts der geringen Patienten-Anzahl (n = 4) und der enormen Streuung der gemessenen Werte ist ein statistischer Vergleich mit den anderen hier untersuchten Gruppen nicht möglich.

7. Akromegalie

7.1 ACTH - Messwerte

Im Mittel zeigten die akromegalen Patienten (n = 6) vor Therapiebeginn die folgenden ACTH-Konzentrationen in pg/ml: Um 8 Uhr 157.4 (± 130.5)
12 Uhr 69.0 (± 38.7)
16 Uhr 164.6 (± 121.7)
20 Uhr 101.8 (± 46.5)
24 Uhr 123.9 (± 120.7)

Alle gemessenen Werte lagen im oberen Normbereich und darüber. Der Tagesrhythmus wies neben dem morgendlichen Gipfel ein zweites Maximum um 16 Uhr auf.

7.2 Signifikanzen im U-Test

Nr.	Patientengruppe	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
1	Normalkollektiv					
2	Adipositas					
3	HVL-Insuffizienz	X	X	X	X	X
4	HVL-Partialinsuff.					
5	Postop. HVL-Insuff.	X	X	X	X	X
6	Postop. Partial.					
7	Akromegalie n.Therapie			X	X	
8	M. Cushing nach bilat. Adrenalektomie				X	
9	M. Addison		X			
10	3-beta-ol-Mangel				X	
11	11-Hydroxylase-Mangel					

Trotz Ansiedlung aller Werte im oberen Normbereich lässt sich kein signifikanter Unterschied zum Normalkollektiv statistisch sichern. Deutlich wird lediglich eine Diskrepanz zu den erniedrigten ACTH-Konzentrationen der prä- und postoperativen HVL-Totalinsuffizienz sowie zu einzelnen Zeitpunkten bei Patienten mit behandelter Akromegalie (16^{00} und 20^{00}), M. Cushing nach bilateraler Adrenalektomie (20^{00}), M.Addison (12^{00}) und 3-beta-ol-Dehydrogenase-Mangel (20^{00}).

8. Akromegalie nach operativer oder Strahlentherapie

8.1 ACTH - Messwerte

Siehe Abbildung.

Alle gemessenen ACTH-Konzentrationen lagen unterhalb des Normbereichs. Im Mittel fanden sich

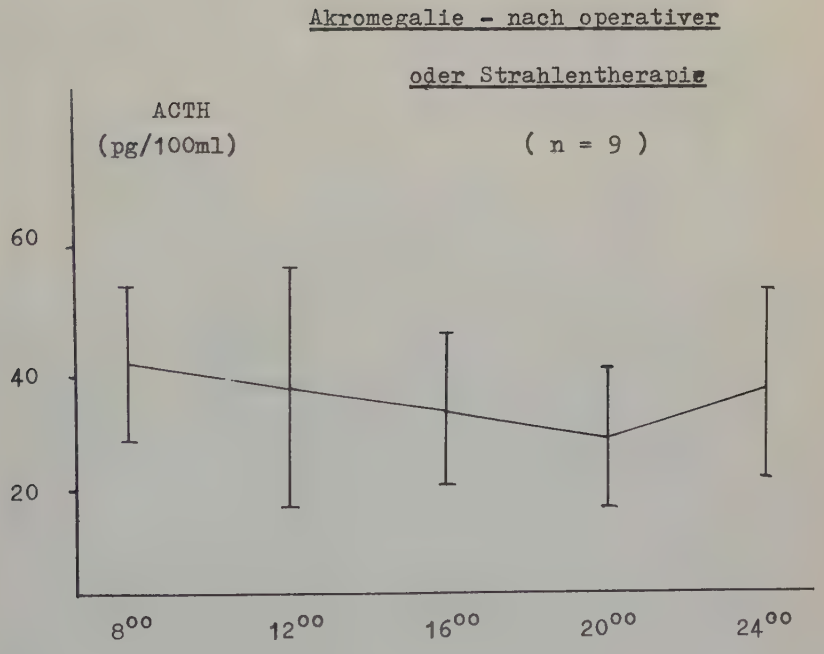
um	8 Uhr	42.1 (± 13.8) pg/ml
	12 Uhr	37.3 (± 22.5)
	16 Uhr	34.7 (± 14.0)
	20 Uhr	27.1 (± 12.6)
	24 Uhr	38.2 (± 17.8)

Die Tagesrhythmik zeigte bei insgesamt verringerter Amplitude ein frühmorgendliches Maximum mit langsamem, kontinuierlichem Abfall bis 20 Uhr und anschliessendem erneuten Anstieg.

8.2 Signifikanzen im U-Test

Nr.	Patientenkollektiv	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
1	Normalkollektiv	X	X	X	X	
2	Adipositas	X	X	X	X	X
3	HVL-Insuffizienz	X				X
4	HVL-Partial-Insuff.	X	X		X	X
5	Postop. HVL-Insuff.					
6	Postop. Partialinsuff.					
7	Akromegalie			X	X	
9	M.Cushing n. bilat. Adren.	X	X	X	X	X
10	M.Addison		X	X		X
11	3-beta-ol-Mangel	X	X		X	
12	11-Hydroxylase-Mangel			X		

Mit Ausnahme des 24-Uhr-Wertes lagen alle gemessenen ACTH-Konzentrationen der 9 Patienten mit Akromegalie nach operativer oder Strahlen-Therapie signifikant niedriger, als die des Normalkollektivs.



9. M. Cushing nach bilateraler Adrenalektomie

9.1 ACTH - Messwerte

Nr.	Patient	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
1	W.E.	800	800	800	800	800
2	F.E.		181.3	374.5	234.8	201.6
3	F.M.	740	63	85	465	529
4	M.S.	336	373.8	336.0	298.9	476.8
5	B.M.	56	46	285	282	274

Lässt man den Patienten Nr. 1 W.E. unberücksichtigt, dessen ACTH-Konzentrationen ständig und ohne rhythmische Veränderungen an der oberen Nachweisbarkeitsgrenze von 800 pg/ml Plasma lagen, so ergeben sich die folgenden gemittelten ACTH-Konzentrationen:

um	8 Uhr	351.4 ($\pm$ 343.8) pg/ml
	12 Uhr	312.2 ($\pm$ 151.0)
	16 Uhr	261.9 ($\pm$ 128.8)
	20 Uhr	231.5 ($\pm$ 100.3)
	24 Uhr	235.6 ($\pm$ 157.3)

Alle gemessenen ACTH-Werte lagen erheblich oberhalb des Normbereiches. Auch wenn die Mittelwert-Kurve den Eindruck eines deutlichen Morgenmaximums mit folgendem kontinuierlichen Abfall vermittelt, lagen die Maxima der einzelnen Patienten doch zu sehr unterschiedlichen Tageszeiten.

9.2 Signifikanzen im U-Test

Nr.	Patientenkollektiv	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
1	Normalkollektiv			X	X	X
2	Adipositas					X
3	HVL-Insuffizienz	X	X	X	X	X
4	HVL-Partial-Insuff.			X	X	X
5	Postop.HVL-Insuff.	X	X	X	X	X
6	Postop. Partialins.					
7	Akromegalie				X	
8	Akromegalie n.Therapie	X	X	X	X	X
9	M. Cushing n. bilat. Adrenalektomie					
10	M. Addison				X	X
11	3-beta-ol-Mangel			X	X	X
12	11-Hydroxylase-Mangel					

Vom Normalkollektiv unterscheiden sich die erhöhten ACTH-Spiegel der vier M. Cushing-Patienten nach bilateraler Adrenalektomie signifikant nur um 16^{00}, 20^{00} und 24^{00}, von den adipösen Patienten nur um 24^{00}. Eine deutliche Diskrepanz zu jeder Zeit besteht gegenüber den erniedrigten ACTH-Spiegeln bei HVL-Insuffizienz, postoperativer HVL-Insuffizienz und Akromegalie nach operativer oder Strahlen-Therapie. Nur in der zweiten Tageshälfte werden die Unterschiede zu den ACTH-Konzentrationen der partiell HVL-Insuffizienten (16^{00} - 24^{00}), der Addison- (20^{00}, 24^{00}) und 3-beta-ol-Dehydrogenase-Mangel-Patienten signifikant (16^{00} - 24^{00}).

10. Morbus Addison

10.1 ACTH - Messwerte

Nr.	Patient	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
1	D.B.	800	800	708.4	19.6	672
2	L.C.	800	800	308	59.5	101.5
3	L.H.	465	351	415	218	199
4	F.E.	-	181.3	374.5	234.8	201.6
5	M.E.	201	168	164	220	129

Alle gemessenen ACTH-Konzentrationen lagen deutlich oberhalb des Normalbereichs. Im Mittel ergaben sich

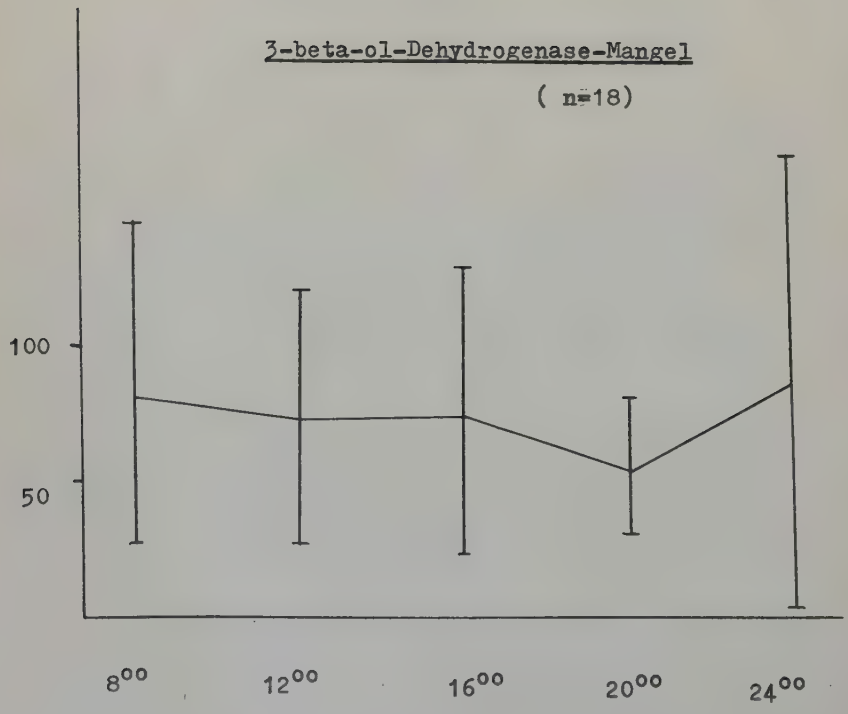
um	8 Uhr	566.5 ($\pm$ 290.4)	pg/ml
	12 Uhr	460.1 ($\pm$ 318.6)	
	16 Uhr	393.9 ($\pm$ 200.0)	
	20 Uhr	150.4 ($\pm$ 102.4)	
	24 Uhr	260.6 ($\pm$ 234.1)	

An der oberen Nachweisgrenze bewegten sich nahezu alle Messwerte des Patienten Nr. 1 sowie die Morgenwerte des Patienten Nr. 2. Bei diesen fiel ausserdem eine ungewöhnlich ausgeprägte Amplitude der tagesrhythmischen Schwankung auf (800 und 19.6 pg/ml). Ansonsten zeigte der Tagesrhythmus überall ein morgendliches Maximum, dem vielfach ein erneuter Gipfel in der zweiten Tageshälfte folgte.

10.2 Signifikanzen im U-Test

Nr.	Patientenkollektiv	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
1	Normalkollektiv		X	X		X
2	Adipositas					
3	HVL-Insuff	X	X	X	X	X
4	HVL-Partial-Insuff.		X	X		
5	Partialinsuff.	X	X	X	X	X
6	Postop.Partialinsuff.					
7	Akromegalie		X			
8	Akromegalie n.Therapie		X	X		X
9	M.Cushing n.bilat. Adr.				X	X
11	3-beta-ol-Deh.-Mangel		X	X		
12	11-Hydroxylase-Mangel					

Im U-Test lagen die ACTH-Konzentrationen der 5 Addison-Patienten nur um 12^{00}, 16^{00} und 24^{00} signifikant höher als im Vergleichskollektiv. Zur selben Zeit bestand auch ein signifikanter Unterschied zur Gruppe der Akromegalen nach operativer oder Strahlen-Therapie. Statistisch sichern liess sich ferner die Diskrepanz zur Gruppe der Patienten mit prä- und postoperativen HVL-Insuffizienzen zu allen Zeiten, wohingegen nur zeitweise Unterschiede zu Kranken mit HVL-Partial-Insuffizienz (12^{00}und 16^{00}), den M.Cushing-Patienten nach bilateraler Adrenalektomie (20^{00} und 24^{00}) sowie den 3-beta-ol-Dehydrogenase-Mangel-Patienten (12^{00} und 16^{00}) erkennbar wurden.


3-beta-ol-Dehydrogenase-Mangel
(n=18)
100
50
8^00
12^00
16^00
20^00
24^00

11. 3-beta-ol-Dehydrogenase-Mangel

11.1 ACTH-Messwerte

Die Mittelwerte der ACTH-Konzentrationen betrugen:

um	8 Uhr	82.5 (± 61.1) pg/ml
	12 Uhr	72.1 (± 46.0)
	16 Uhr	73.5 (± 63.1)
	20 Uhr	52.5 (± 25.7)
	24 Uhr	84.6 (± 84.4)

Der überwiegende Teil der ACTH-Messwerte bei 18 Patienten mit 3-beta-ol-Mangel lag im Bereich der Norm, gleichfalls die Amplitude der Tagesschwankung. Die Rhythmik zeigte ein morgendliches Maximum um 8 Uhr mit anschliessendem geringgradigem Abwärtstrend und einem zweiten Maximum gegen Mitternacht.

11.2 Signifikanzen im U-Test

Nr.	Patientengruppe	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
1	Normalkollektiv					
2	Adipositas		X	X		
3	HVL-Insuffizienz	X	X	X	X	X
4	HVL-Partialinsuff.					
5	Postop.HVL-Insuff.	X	X	X	X	X
6	Postop. Partialinsuff.	X				
7	Akromegalie	X			X	
8	Akromeg.nach Therapie		X		X	
9	M.Cushing n.bilat.Adren.			X	X	X
10	M.Addison		X	X		
12	11 Hydroxylase-Mangel					

Zum Normalkollektiv bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Um 12^{00} und 16^{00} lagen die ACTH-Konzentrationen der Adipösen signifikant höher als die der Patienten mit einem 3-beta-ol-Dehydrogenase-Mangel. Die Gruppe der prä- wie postoperativen HVL-Total-Insuffizienten wies im Vergleich mit den hier untersuchten 3-beta-ol-Mangel-Patienten zu jedem Zeitpunkt deutlich erniedrigte Spiegel auf. Unterschiede zu den HVL-partialinsuffizienten Patienten liessen sich statistisch nicht verifizieren, Unterschiede zu den Patienten mit postoperativer Partialinsuffizienz nur um 8^{00}. Die ACTH-Konzentrationen der Akromegalen lagen um 8^{00} und 20^{00}, nach operativer oder Strahlen-Therapie um 12^{00} und 20^{00} signifikant höher als die der 3-beta-ol-Mangel-Patienten. Gleiches gilt für die Gruppe der Cushing-Patienten nach bilateraler Adrenalektomie um 16^{00}, 20^{00} und 24^{00} sowie die Addison-Patienten um 12^{00} und 16^{00}.

12. 11-Hydroxylase-Mangel

12.1 ACTH - Messwerte (in pg/ml)

Nr.	Patient	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
1	T.C.	11.2	42.0	168	78.4	61.3
2	W.R.	77	101	63	58	88
3	F.W.	41	31	420	10	12
4	R.F.	26	22	-	-	81

Mit Mittelwerten von 38.8 ($\pm$ 28.2) um 8 Uhr,
49,0 ($\pm$ 35.6) um 12 Uhr,
217 ($\pm$183.5) um 16 Uhr,
48.8 ($\pm$ 35.1) um 20 Uhr und
60.6 ($\pm$ 34.3) um 24 Uhr

liegen die gemessenen ACTH-Konzentrationen weitgehend im Bereich der Norm. Allerdings fällt ein ungewöhnlich hohes 16-Uhr-Maximum der Patienten T.C. und F.W. auf.

ACTH-Messungen in zweistündigem Abstand liessen bei Patient T.C. einen dreigipfligen Tagesrhythmus erkennen:

4^{00}: 245
6^{00}: 70
8^{00}: 11,2
10^{00}: 71.4
12^{00}: 42.0
14^{00}: 95.2
16^{00}: 168
18^{00}: 49
20^{00}: 78.4
22^{00}: 364
24^{00}: 61.3

12.2 Signifikanzen im U- Test

Wegen der geringen Probandenanzahl (n = 4) ist hier eine statistische Überprüfung nur von eingeschränkter Aussagekraft. Nur um 16^{00} unterscheiden sich die Patienten mit 11-Hydroxylase-Mangel signifikant von Patienten mit HVL-Insuffizienz vor und nach operativer Therapie sowie von Akromegalen nach operativer oder Strahlentherapie.

Es folgen einige Einzelbeobachtungen, die keine statistische Auswertung erlaubten.

13. Morbus Cushing

Bei einer 21-jährigen Patientin wurden die folgenden ACTH-Konzentrationen gemessen: um 8 Uhr 165.6 pg/ml
12 Uhr 173.3
16 Uhr 189.0
20 Uhr 151.9
24 Uhr 126.0

Alle Werte liegen deutlich über dem Normalbereich. Das tagesrhythmische Maximum ist in den Nachmittag verschoben.

14. 21 - Hydroxylase - Mangel

Die 62-jährige Patientin zeigte folgende ACTH-Konzentrationen: um 8 Uhr 12.6 pg/ml
12 Uhr 21.0
16 Uhr 50.4
20 Uhr 21.0
24 Uhr 21.0

Insgesamt wurden sehr niedrige ACTH-Spiegel mit nur geringer tageszeitlicher Schwankung und einem 16-Uhr-Maximum gemessen.

D. DISKUSSION

1. ACTH-Normalwerte verschiedener Autoren

Autor	Methode	n=	Zeit	ACTH (pg/100 ml)
GALSKOV (39)	RIA	106	8^{00}	102.6 ± 26.6
MATSAKURA et al. (79)	RIA	30	8^{00} 10^{00}	70 (22-175) 20 (0- 75)
RATCLIFFE et al. (103)	RIA	-	morgens	0-100
BLICHER-TOFT (16)	RIA	115	8^{00}	94 (16-210)
VAGUE et al. (124)	RIA	68	8^{30}	28
DONALD et al. (31)	RIA	11	6^{00} 18^{00}	5-85 0-40
DALY et al.(25)	BIO	-	8^{00} 20^{00}	69.8 23.0
HAYDL et al. (46)	RIA	6	4^{00} 24^{00}	83.0 ± 45 24 ± 12
WAGNER et al. (129)	RIA	32	-	33.8 ± 2.1
OLIVER et al. (94)	RIA	73	8^{00}	6-90 (MW:31.2)
HOLDAWAY (50)	Redox-BIO	10	9^{00} 22^{00}	8-50 (MW:30) 1-17 (MW: 8)
FEHM et al.(37)	RIA	-	-	30
GENAZZANI et al. (41)	RIA	6	9^{00}	22.± 2.4
CHAYEN et al. (21)	BIO	1	9^{00} nachm.	47 26-30
PROESCHEL et al. (100)	RIA	30	-	60
DALY et al.(26)	BIO	4	morgens abends	69.8 23.8
MUKHERJEE et al. (85)	RIA	10	9^{00}	51.2 ± 30.2
		4	9^{00}	73.2 ± 8.9
		4	17^{00}	43 ± 10.0
VOIGT et al.(128)	RIA	-	-	30 (5-200)

BESSER et al.(10)	RIA	50	$9\text{-}10^{00}$	12-60
ASFELDT (5)	RIA	106	8^{00}	50-200
KRIEGER (60)	RIA	4	7^{00} 30 min.	15-74
HIRATA (49)	RIA	12	9^{00}	60.2 ± 2.8
VAGUE (125)	RIA	-	6^{30}	39.4
BESSER et al.(11)	RIA	50	$8\text{-}10^{00}$	15-70
HOLDAWAY et al. (51)	RIA	19	9^{00}	10-110
BERSON et al.(9)	RIA	-	8^{00}	22-75
			22^{00}	9.6
KRIEGER (65)			24^{00}	0-40
ORTH (96)	RIA	-	6^{00}	5-122(MW:55)
			18^{00}	5-80 (MW:30)
KRIEGER et al.(61)	RIA	-	8^{00}	22-75
DEMURA et al.(29)	RIA	10	8^{00}	0.5mU/100 ml
LANDON et al.(69)	RIA	36	$8\text{-}10^{00}$	12-55
BERSON et al.(9)	RIA	69	$8\text{-}10^{00}$	22
		218	$8\text{-}10^{00}$	45
		9	23^{00}	96

Durch halbstündige ACTH-Bestimmung (59) oder sogar Messung in fünfminütigen Abständen (64) wurden bei einzelnen Personen sehr genaue Profile der circadianen ACTH-Sekretion aufgestellt, wobei auch die episodische Sekretion wieder deutlich in Erscheinung trat.
Insgesamt lagen die im Rahmen dieser Arbeit vorgelegten ACTH-Werte des Normalkollektivs im Rahmen der auch von anderen Autoren beschriebenen ACTH-Plasmakonzentrationen.

2. Exogene Adipositas

Bei einer Zunahme des Körpergewichts auf mehr als 10% des Sollgewichts wurden vielfältige Veränderungen des Stoffwechsels, aber auch des endokrinen Systems beschrieben, wie ein Hyperinsulinismus oder eine verringerte Wachstumshormonausschüttung nach Arginin- oder Insulingabe (107). Im Bereich der Nebennierenrinde fanden sich erhöhte Plasmacortisolspiegel mit einer entsprechend gesteigerten 17-Hydroxykortikoidausscheidung im 24-h-Urin (107). Alle diese Veränderungen waren nach Gewichtsreduktion reversibel.

WAGNER et al. (129) fanden bei zwei untersuchten Gruppen (n= 14, n= 15) exogen adipöser Patienten radioimmunologisch (nach BERSON u. YALOW in der auch hier verwandten Modifikation nach RATCLIFFE u. EDWARDS) mit 69.7 ± 3.9 und 60.6 ± 2.7 pg ACTH/100 ml signifikant höhere Basalwerte als in der normalgewichtigen Kontrollgruppe (33.8 ± 2.1). Die Plasma-ACTH-Konzentrationen zeigten dabei eine statistisch signifikante Korrelation zur Höhe des Körpergewichts bzw. des Übergewichts. Mit einer Gewichtsreduktion liess sich auch hier eine Normalisierung erzielen. Auch der Anstieg der ACTH-Sekretion nach Insulin- oder Vasopressin verlief in der Gruppe der Adipösen signifikant steiler und zu wesentlich höheren Plasmaspiegeln als in der Gruppe der Normalgewichtigen. Dies wurde als eine gesteigerte Funktionsreserve des HVL-NNR-Systems des Adipösen interpretiert. Zu einer gleichlautenden Folgerung kamen auch REES et al. (107) und HOLDAWAY et al. (53), die bei 21 adipösen Patienten um 10^{00} und 23^{00} normale Plasmacortisolspiegel fanden. Nach abendlicher Dexamethasongabe lag der morgendliche Cortisolspiegel bei 25% der Adipösen oberhalb der 95%-Grenze.
Die in der Literatur beschriebenen ACTH-Spiegel Adipöser zeigen also eine gute Übereinstimmung mit den eigenen Beobachtungen, bei denen die ACTH-Konzentrationen im

oberen Normbereich und darüber gefunden wurden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen noch keine grösseren Studien über etwaige Veränderungen der circadianen Rhythmik bei Adipösen vor. Auch die Mitteilung von WAGNER et al. (129) enthält leider keine Angabe über den Zeitpunkt der Blutentnahme. Somit dürfte derzeit nicht zu entscheiden sein, ob den um 12^{00} und 16^{00} signifikant über der Norm liegenden Werten wie auch den bei vier von sechs Patienten beobachteten abendlichen Gipfeln eine allgemeine Bedeutung zukommt.

3. H V L - Insuffienz

In der Literatur werden unterschiedliche Angaben über die einem Panhypopituitarismus zugrundeliegenden Erkrankungen gemacht. In den von SHEEHAN und SUMMERS (117) und JORES (56) vorgelegten Sammelstatistiken war immer ein deutliches Überwiegen der postpartalen Nekrosen erkennbar, so bei SHEEHAN in 62 von 95 Fällen bei nur drei intrasellären Tumoren und bei JORES in 39 von 92 Fällen bei nur 14 Tumoren.
Die in dieser Arbeit untersuchten 16 Patienten mit totaler HVL-Insuffizienz zeigten eine andere Verteilung:
8 Chromophobe Adenome (histol. bestätigt)
2 M.Sheehan
1 Kraniopharyngeom.

In einem Fall wurde eine schwere Schädel-Hirnverletzung als Ursache angenommen. In allen übrigen Fällen liess sich die Ursache nicht eruieren.

LEFKOWITZ et al. (73) konnte bei zwei HVL-Insuffizienten mit dem Radioreceptor-Assay, der eine Empfindlichkeitsgrenze von etwa 5 pg/ml hat, keine ACTH-Spiegel nachweisen.

PROESCHEL et al. (100) fand radioimmunologisch bei neun Patienten Werte unter 10 pg/ml, die auch nach Metopiron-Gabe nicht anstiegen.

HOLDAWAY et al. (51) maßen bei sechs Patienten unter Verwendung des Redox-Bioassay nach CHAYEN et al. (21), der ACTH-Konzentrationen im Femtogramm-Bereich misst und damit etwa 100 mal empfindlicher als der RIA ist, im Mittel 0.35 pg/ml bei einer Streuung von 0.017 bis 0.96 pg/ml. Mit dieser äusserst empfindlichen Methode gelang ihnen auch der Nachweis, dass nach Insulin-induzierter Hypoglykämie eine absolut gesehen geringe, aber signifikante Steigerung der ACTH-Konzentration eintrat, eine Beobachtung, die von den meisten Autoren, wahrscheinlich aufgrund einer zu geringen Empfindlichkeit der verwandten Methoden nicht be-

stätigt werden konnte.
Die in dieser Arbeit vorgelegten ACTH-Werte bei Patienten mit HVL-Insuffizienz lagen signifikant unter dem Normbereich und damit auch an der Nachweisbarkeitsgrenze des verwandten RIA. Bei insgesamt sehr geringer Amplitude zeigte der Tagesverlauf eine normale Rhythmik, wie sie auch von LANDON, GILKES und REES (70) nachgewiesen wurde.
Da HGH und die Gonadotropine wesentlich früher ausfallen und eine beginnende HVL-Insuffizienz in ihrem Bereich mittels Stimulationstests früher als im Bereich der HVL-NNR-Achse nachweisbar wird, erscheint die ACTH-Bestimmung im Rahmen der HVL-Insuffizienz nur bei besonderen Fragestellungen sinnvoll.

4. Postoperative HVL - Insuffizienz

Nachdem MORGENSEN 1957 (83) eine HVL-Insuffizienz als Folge eines operativen Eingriffes an der Hypophyse in 41% der untersuchten Fälle angegeben hatte, wurde sie von ELKINGTON et al. 1967 (32) sogar in 78% gefunden. Von diesen erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung jedoch nur 33% eine Substitutionstherapie. Bei jungen, speziell männlichen Patienten schien die Insuffizienzrate sogar noch höher zu liegen.

Mit der Entwicklung verfeinerter Untersuchungstechniken konnten in der Folgezeit auch häufiger postoperative Partialinsuffizienzen aufgedeckt werden.
Die folgende Übersicht stellt die Angaben verschiedener Autoren über die Häufigkeit postoperativer Funktionsminderungen der einzelnen HVL-Funktionen zusammen (in %).

	gemischt	Kraniophar.		Chromophobe Adenome		Eosinoph. Adenome
GON	46	80	100	74	95	71
HGH	13-42	100	66	100	95	keine Angabe
TSH	10-20	100	78	65	42	29
ACTH	13-34	95	78	70+	56	48
	CLAR	SOL-BACH	BENKER	SOLBACH	BENKER	SOLBACH

+ indirekt bestimmt über Cortisol nach Insulin-ind. Hypoglykämie.

Als empfindlichste Parameter einer HVL-Insuffizienz wird die Bestimmung der Gonadotropin- und HGH-Reserve im Stimulationstest angesehen (8, 22, 120).
ACTH als relativ spät betroffenes Hormon spielt für die Früherkennung keine wesentliche Rolle.

Bei allen 19 untersuchten Patienten mit den Symptomen eines Panhypopituitarismus , von denen 11 transcranial reseziert, vier anschliessend mit 4000-5000 RHD mittels Betatron bestrahlt worden waren, vier eine Yttrium-Spikkung erhalten hatten - 11 chromophobe, sechs eosinophile Adenome und zwei Kraniopharyngeome - lagen die ACTH - Spiegel signifikant unter der Norm. Die Breite der tageszeitlichen Schwankungen erschien zwar deutlich eingeengt, es fand sich aber ein dezentes morgendliches Maximum gegen 8^{00}.

CLAR et al. (22) und FAHLBUSCH (35,36) wiesen daraufhin, dass die Häufigkeit postoperativer Hypophysen - und Hypothalamus-Störungen entscheidend von der Ausdehnung des Tumors und der dadurch erzielten Kompression dieser Regionen bestimmt wird. Histologische Unterschiede oder verschiedene Operationsverfahren scheinen demgegenüber eine untergeordnete Rolle zu spielen. Mit Zunahme der Tumorausdehnung verringert sich gleichzeitig auch die Wahrscheinlichkeit einer Restitution geschädigter HVL-Funktionen (8).

Zusammenfassend kann man festhalten, dass eine HVL-Insuffizienz als Folge eines operativen Eingriffs an der Hypophyse in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten zu erwarten ist und heute auch bewusst inkauf genommen wird. Denn eine Substitution bereitet heute keine grossen Schwierigkeiten, wohingegen ein Tumorrezidiv infolge mangelhafter Resektion bei möglichst schonenden Operationsverfahren erhebliche Probleme aufwirft.

5. H V L - Partialinsuffizienz

Mit verfeinerten diagnostischen Methoden, speziell den Stimulationstests, wird heute wesentlich häufiger als früher eine Partialinsuffizienz der Hypophyse diagnostiziert. Bei chromophoben Adenomen und nach therapeutischer Hypophysektomie rangiert sie noch vor dem Panhypopituitarismus, wohingegen die Hypophysennekrosen (M.Sheehan) häufiger zu einem totalen Ausfall der hypophysären Sekretion führen (119).
Prinzipiell sind zwei Formen partieller Hypophysen-Insuffizienz zu unterscheiden: die partielle Gesamtschädigung, die nur mittels Testung der Funktionsreserve nachweisbar wird, und selektive Ausfälle einzelner oder mehrerer HVL-Hormone. Der im Rahmen dieser Arbeit vorgelegten Beobachtungen liegt ausschliesslich diese zweite Form zugrunde. Das Ausmass der Insuffizienz ist abhängig von Dauer und Ausmass der Grunderkrankung. Im allgemeinen kann die Tendenz von der HVL-Partialinsuffizienz zur Ausbildung einer totalen Insuffizienz beobachtet werden. Hinsichtlich der Häufigkeit wie auch der Reihenfolge des Ausfalls der einzelnen HVL-Hormone werden in der Literatur weitgehend übereinstimmende Angaben gemacht:

1) HGH (55, 90, 91)
2) FSH/LH
3) TSH
4) ACTH

Am häufigsten wurden also isolierte Ausfälle der HGH-Sekretion gefunden. Dies scheint der häufigste Defekt beim endokrin nicht aktiven Adenom des Erwachsenen zu sein (102, 120). Da symptomlos, wird der Defekt erst durch HGH-Bestimmung nach insulin-induzierter Hypoglykämie erkennbar. Auch die klinischen Zeichen eines gleichfalls häufigen hypogonadotropen Hypogonadismus sind in der Regel nur diskret ausgebildet (126).
Jedes der HVL-Hormone kann isoliert ausfallen, wofür ODELL (92) zahlreiche Beispiele aufzeigte, oder die Ausfälle können in unterschiedlichem Umfang kombiniert auf-

treten.

Häufigkeit ausgefallener HVL-Funktionen (in %)

	Chromophobe Adenome		Kraniophar.		HVL-Tumoren	
	Prä.-op.	Post	Prä.-	Post	Prä-	Post
HGH	100	100	100	100	15-34	13-42
LH	39	74	22	11	29	46
TSH	50	66	50	100	10-20	10-20
ACTH	60	70	50	90	10-20	13-34
	(120)		(120)		(22)	

Die von mir untersuchten zehn Patienten mit HVL-Partial-Insuffizienz, als deren Unrsache in zwei Fällen ein Sheehan-Syndrom, in fünf Fällen ein chromophobes Adenom und in den drei übrigen Fällen die Ätiologie nicht geklärt werden konnte, boten das folgende Ausfallmuster:

HGH 80%
LH 40%
TSH 70%
ACTH 30%

Auffallend war hier die vergleichsweise hohe Ausfallquote der thyreotropen Funktion. Im Mittel lagen die ACTH-Spiegel im Normbereich und zeigten auch einen normalen Rhythmus.

6. Postoperative H V L - Partialinsuffizienz

Nach transsphenoidaler Adenomausräumung fand SOLBACH et al. (120) gelegentlich eine Verbesserung, in der Mehrzahl der Fälle jedoch eine Verschlechterung der adrenocorticotropen Hypophysenfunktion, wahrscheinlich abhängig vom unterschiedlichen Sitz des Tumors. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch LÜDECKE et al. (78) und KAUTZKY et al. (58).

Bei den von mir vorgestellten vier Patienten fand sich nach operativer Entfernung eines chromophoben Adenoms zumindestens bei zwei Patienten eine hochgradige Einschränkung der ACTH-Sekretion.
Postoperative endokrine Defekte beruhen nach CLAR et al. (22) auf der Ausdehnung des Tumors und damit der Kompression des Hypothalamus durch einen Tumor in der Sellaregion und sind nicht durch verschiedene histologische Charaktere oder unterschiedliche Operationsverfahren bedingt. Im Gegensatz zu LÜDECKE et al. (78) konnte er keine Unterschiede zwischen transsphenoidal und transcranial operierten Adenomen feststellen.

7. Floride, unbehandelte Akromegalie

Neben den charakteristischerweise gesteigerten HGH-Spiegeln und einer Erhöhung der Prolactin-Konzentration bei einem Drittel der Akromegalen (38) (Franks 1976) scheint die Konzentration der übrigen HVL-Hormone in der floriden Phase der Akromegalie im Normbereich zu liegen (101). Erst im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es häufig, infolge einer tumorbedingten Schädigung der Bildungsregionen der übrigen HVL-Hormone zum Mischbild von Akromegalie und HVL-Insuffizienz. Diese kann dann völlig dominieren (sogenannte "ausgebrannte Akromegalie"). Hinsichtlich der Nebennierenrinden-Funktion des Akromegalen bietet die Literatur ein widersprüchliches Bild. Zwar wurde übereinstimmend eine Hypertrophie der Nebennierenrinde festgestellt (28,111) und zwar vorwiegend der Zona fasciculata und reticularis (93). Ob diese Hypertrophie jedoch als Ausdruck einer Überfunktion zu werten ist, bleibt noch umstritten. Die Bestimmung der NNR-Steroide und ihrer Urinausscheidungsprodukte erbrachte in der Mehrzahl normale Spiegel (45). Einige Autoren berichten jedoch auch über eine, in der Regel mässig ausgeprägte Steigerung der Plasmacortisol- und 17-KS-Werte (42, 45, 108, 139). Da die Stimulierbarkeit durch ACTH oder Metyrapon wie auch die Hemmbarkeit mittels Dexamethason voll erhalten bleibt (45) und auch die circadiane Rhythmik regelrecht ist (71, 108), scheint eine Überfunktion vom Cushing-Typ auszuscheiden.

BENKER et al. (8) konnten bei 33 untersuchten Akromegalen in 39% eine Einschränkung der Gonadotropinausschüttung feststellen bei völlig unauffälliger TSH-und ACTH-Sekretion. Damit trat bei eosinophilen Adenomen im Vergleich zu anderen HVL-Adenomen eine sekundäre NNR-Insuffizienz wie überhaupt HVL-Insuffizienzzeichen wesentlich seltener auf (120).

So zeigten in der Untersuchung von BENKER et al. (8) die Patienten mit chromophoben Adenomen in 97% eine Sekretionsminderung der Gonadotropine, in 83% des TSH und in 33% des ACTH. Mit zunehmender Grösse des Tumors wird auch die Häufigkeit einer adrenocorticotropen Funktionsminderung häufiger. Im Stadium I nach ROTHBALLER (110) (intraselläre Ausdehnung) fanden CLAR et al. (22)bei sechs von 17 Patienten eine sekundäre NNR-Insuffizienz, im Stadium II bei fünf von 13 und im Stadium III bei 11 von 20.

Auch die Bestimmung der Plasma-ACTH-Spiegel bei Patienten mit unbehandelter, florider Akromegalie, beispielsweise von PARIS et al. 1954 (98) oder DAUGHADAY 1974 (27) liess gelegentlich erhöhte Werte erkennen. Doch fand die Mehrzahl der Autoren normale oder am oberen Rand der Norm liegende ACTH-Spiegel (8, 40). So beschrieben JAQUET et al. (54) Basalwerte von über 100 pg/100 ml. Nach Stimulation mit Metopiron erfolgte eine überschiessende Steigerung der ACTH-Werte auf über 1000 pg/100 ml. Diese Beobachtungen stimmen gut mit den hier vorgelegten ACTH-Bestimmungen überein, die gleichfalls Werte im oberen Normbereich und geringgradig darüber, ohne einen signifikanten Unterschied zum Normalkollektiv erbrachten.

HAYDL und WALDHÄUSL (46), deren mit dem auch in Tübingen verwandten RIA (Amersham) bestimmten ACTH-Werte im Normbereich lagen, fielen bei drei in vierstündigem Abstand untersuchten akromegalen Patienten biphasische und atypische Sekretionsrhythmen auf. In keinem Fall liess sich ein normaler circadianer Rhythmus erkennen. Zwei Patienten zeigten ein nachmittägliches, zusätzliches Maximum. Dieselbe Beobachtung wurde auch bei den hier vorgelegten ACTH-Rhythmen unbehandelter akromegaler Patienten gemacht. Ob ihr eine allgemeine Bedeutung zukommt, kann derzeit nicht entschieden werden. HAYDL und WALDHÄUSL interpretierten diese Phasenveränderungen als Ausdruck einer hypothalamischen Störung im Rahmen der akromegalen Grunderkankung.

8. Akromegalie - nach operativer oder Strahlen-Therapie

Eine Hypophyseninsuffizienz als Folge einer therapeutischen Manipulation an der Hypophyse stellt eine schon seit langer Zeit bekannte Komplikation dar. So konnte ELKINGTON et al. (32) sie in 78% nach operativer oder Strahlen-Therapie eines Hypophysenadenoms nachweisen. Eine spezielle Funktionsminderung der HVL-NNR-Achse fand CLAR et al. (22) bei 61 Patienten postoperativ in 13 bis 34%. Die Histologie des Tumors oder die Art seiner operativen Entfernung waren offensichtlich für die Entwicklung einer sekundären Nebenniereninsuffizienz weniger entscheidend als die Ausdehnung des Tumors und die dadurch erzielte Kompression.
Im Stadium I nach ROTHBALLER (110), in dem das Tumorwachstum auf die Sella begrenzt blieb, zeigten in einer Untersuchung von CLAR et al. (22) 10 von 16 Patienten eine postoperative sekundäre NNR-Insuffizienz, im Stadium II (supraselläre Ausdehnung) 8 von 12 und im Stadium III (Ausdehnung bis zum Boden des 3. Ventrikels) 20 von 29 Patienten.
Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch FAHLBUSCH (35).
Gelegentlich wird in der Literatur auch über eine gesteigerte Nebennierenfunktion bei therapierten Akromegalen berichtet. So ermittelte ROGINSKY et al. (108) bei der Mehrzahl der Akromegalen nach konventioneller Radiatio eine gesteigerte 17-Ketosteroidausscheidung bei im Übrigen normaler Stimulierbarkeit und Supprimierbarkeit und normaler Tagesrhythmik.
GENAZZANI et al. (41) fiel bei zwei untersuchten hypophysektomierten Akromegalen, von denen einer postoperativ noch bestrahlt worden war, eine überschiessende ACTH-Antwort nach Insulin-induzierter Hypoglykämie auf.
Die überwiegende Mehrzahl der Autoren fand keine Hinweise auf eine therapiebedingte Funktionssteigerung der HVL-NNR-Achse, so etwa LAWRENCE (71), der bei 120 mit Alpha-

So zeigten in der Untersuchung von BENKER et al. (8) die Patienten mit chromophoben Adenomen in 97% eine Sekretionsminderung der Gonadotropine, in 83% des TSH und in 33% des ACTH. Mit zunehmender Grösse des Tumors wird auch die Häufigkeit einer adrenocorticotropen Funktionsminderung häufiger. Im Stadium I nach ROTHBALLER (110) (intraselläre Ausdehnung) fanden CLAR et al. (22)bei sechs von 17 Patienten eine sekundäre NNR-Insuffizienz, im Stadium II bei fünf von 13 und im Stadium III bei 11 von 20.

Auch die Bestimmung der Plasma-ACTH-Spiegel bei Patienten mit unbehandelter, florider Akromegalie, beispielsweise von PARIS et al. 1954 (98) oder DAUGHADAY 1974 (27) liess gelegentlich erhöhte Werte erkennen. Doch fand die Mehrzahl der Autoren normale oder am oberen Rand der Norm liegende ACTH-Spiegel (8, 40). So beschrieben JAQUET et al. (54) Basalwerte von über 100 pg/100 ml. Nach Stimulation mit Metopiron erfolgte eine überschiessende Steigerung der ACTH-Werte auf über 1000 pg/100 ml. Diese Beobachtungen stimmen gut mit den hier vorgelegten ACTH-Bestimmungen überein, die gleichfalls Werte im oberen Normbereich und geringgradig darüber, ohne einen signifikanten Unterschied zum Normalkollektiv erbrachten.

HAYDL und WALDHÄUSL (46), deren mit dem auch in Tübingen verwandten RIA (Amersham) bestimmten ACTH-Werte im Normbereich lagen, fielen bei drei in vierstündigem Abstand untersuchten akromegalen Patienten biphasische und atypische Sekretionsrhythmen auf. In keinem Fall liess sich ein normaler circadianer Rhythmus erkennen. Zwei Patienten zeigten ein nachmittägliches, zusätzliches Maximum. Dieselbe Beobachtung wurde auch bei den hier vorgelegten ACTH-Rhythmen unbehandelter akromegaler Patienten gemacht. Ob ihr eine allgemeine Bedeutung zukommt, kann derzeit nicht entschieden werden. HAYDL und WALDHÄUSL interpretierten diese Phasenveränderungen als Ausdruck einer hypothalamischen Störung im Rahmen der akromegalen Grunderkankung.

8. Akromegalie - nach operativer oder Strahlen-Therapie

Eine Hypophyseninsuffizienz als Folge einer therapeutischen Manipulation an der Hypophyse stellt eine schon seit langer Zeit bekannte Komplikation dar. So konnte ELKINGTON et al. (32) sie in 78% nach operativer oder Strahlen-Therapie eines Hypophysenadenoms nachweisen. Eine spezielle Funktionsminderung der HVL-NNR-Achse fand CLAR et al. (22) bei 61 Patienten postoperativ in 13 bis 34%. Die Histologie des Tumors oder die Art seiner operativen Entfernung waren offensichtlich für die Entwicklung einer sekundären Nebenniereninsuffizienz weniger entscheidend als die Ausdehnung des Tumors und die dadurch erzielte Kompression.
Im Stadium I nach ROTHBALLER (110), in dem das Tumorwachstum auf die Sella begrenzt blieb, zeigten in einer Untersuchung von CLAR et al. (22) 10 von 16 Patienten eine postoperative sekundäre NNR-Insuffizienz, im Stadium II (supraselläre Ausdehnung) 8 von 12 und im Stadium III (Ausdehnung bis zum Boden des 3. Ventrikels) 20 von 29 Patienten.
Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch FAHLBUSCH (35).
Gelegentlich wird in der Literatur auch über eine gesteigerte Nebennierenfunktion bei therapierten Akromegalen berichtet. So ermittelte ROGINSKY et al. (108) bei der Mehrzahl der Akromegalen nach konventioneller Radiatio eine gesteigerte 17-Ketosteroidausscheidung bei im Übrigen normaler Stimulierbarkeit und Supprimierbarkeit und normaler Tagesrhythmik.
GENAZZANI et al. (41) fiel bei zwei untersuchten hypophysektomierten Akromegalen, von denen einer postoperativ noch bestrahlt worden war, eine überschiessende ACTH-Antwort nach Insulin-induzierter Hypoglykämie auf.
Die überwiegende Mehrzahl der Autoren fand keine Hinweise auf eine therapiebedingte Funktionssteigerung der HVL-NNR-Achse, so etwa LAWRENCE (71), der bei 120 mit Alpha-

Teilchen bestrahlten Akromegalen eine verminderte Reaktion auf eine Insulin-induzierte Hypoglykämie beschrieb. Insgesamt schien aber keine wesentliche Veränderung der HVL-NNR-Achse vorzuliegen. Allerdings wiesen 10% der Patienten eine inverse Cortisol-Tages-Rhythmik mit abendlichen Maxima auf.

LÜDECKE et al. (78) fand 1976 nach transsphenoidaler Exstirpation in einigen Fällen eine Besserung der zuvor reduzierten adrenocorticotropen Funktion, in anderen Fällen eine Minderung.

FAGLIA et al. (34) konnte bei vier von 15 transsphenoidal operierten Patienten eine Funktionsminderung nachweisen.

Bei TEASDALE et al. (121) behielten 90% der Akromegalen nach mikrochirurgischer Exstirpation des eosinophilen Adenoms eine adaequate NNR-Funktion, wenn sie zuvor nicht strahlentherapiert worden waren, wohingegen 19 von 28 Patienten nach Kryochirurgie eine sekundäre NNR-Insuffizienz entwickelten.
Insgesamt zeigten zwei Drittel der Patienten nach dieser OP-Technik irgendwelche endokrinen Ausfälle, drei einen kompletten Hypopituitarismus.
Nach transsphenoidaler oder transcranialer Exstirpation fand BENKER et al. (8) bei 33 untersuchten Patienten in 48% eine adrenocorticotrope Funktionsminderung. Damit war sie bei eosinophilen Adenomen immer noch seltener als bei gleichartig behandelten Kraniopharyngeomen (78%) oder chromophoben Adenomen (56%), eine Beobachtung, die bereits präoperativ aufgefallen war. Mit zunehmender Ausdehnung des Tumors nahm auch in dieser Beobachtung die Wahrscheinlichkeit zu, durch die Therapie zusätzliche Hormonausfälle zu verursachen. Gleichzeitig verringerte sich die Häufigkeit einer Restitution der ausgefallenen HVL-Funktionen.

Nach ^{90} Yttrium-Implantation kam es in der Untersuchung von BENKER et al. (8') zum Ausfall von durchschnittlich zwei HVL-Partialfunktionen, nach transfrontaler Operation von durchschnittlich 1.6, nach transsphenoidaler Operation von 1.2 Funktionen.
Nach stereotaktischer transethmoidaler ^{90} Yttrium-Implantation stellte WILCKE et al. (138) bei 40 Akromegalen, darunter 10 Mehrfachimplantierte, in 32% eine sekundäre Nebennieren-Insuffizienz fest.
Bei einer Wiederholung der Implantation wegen ungenügendem Therapieerfolg kam es erwartungsgemäss auch zu einem Anstieg der adrenocorticotropen Ausfälle. Diese betrugen nach der ersten Implantation 27%, nach der zweiten 43% und nach der dritten bereits 67%.

Die ACTH-Werte aller in dieser Arbeit vorgestellten akromegalen Patienten, drei nach subtotaler transsphenoidaler Hypophysektomie, zwei nach Betatron-Radiatio mit 4000 bis 5000 RHD, drei nach ^{90} Yttrium-Spickung, ein Patient nach transsphenoidaler Exstirpation mit postoperativer ^{90}Yttrium-Therapie zeigten deutlich erniedrigte Werte. Mit Ausnahme des 24^{oo}-Wertes lagen sie sämtlich signifikant unter dem Normbereich. Die circadiane Rhythmik schien unverändert und regelrecht.

9. Morbus Cushing

Beim unbehandelten M. Cushing liegen die Plasma-ACTH-Konzentrationen im oberen Normbereich oder leicht darüber, trotz gleichzeitig bestehender relativ hoher Cortisolspiegel. Dies wird auch bei dem hier vorgestellten, bisher unbehandelten Cushing-Patienten erkennbar. Offensichtlich bewirken die relativ hohen Cortisol-Spiegel nur eine ungenügende Hemmung der ACTH-Ausschüttung (21, 41, 46, 60, 73, 100, 131).

Die circadiane Rhythmik der ACTH- wie Cortisol-Sekretion ist beim M. Cushing aufgehoben (37), gleichfalls fehlt die normalerweise beobachtete Zunahme der Sekretions-Peaks zwischen 24^{00} und 9^{00} (23, 37, 59, 89, 95).

Die Bedeutung der ACTH-Bestimmung beim Cushing-Syndrom liegt nicht in der Diagnosesicherung, sondern vielmehr in der Differentialdiagnose seiner Ätiologie:
Nicht messbare ACTH-Spiegel sprechen für NNR-Tumor oder exogene Steroidmedikation (31, 70, 79), wohingegen stark erhöhte ACTH-Spiegel beim hypophysär bedingten M.Cushing oder der ektopischen, häufig paraneoplastisch verursachten ACTH-Produktion auftreten.

Schon der unbehandelte M. Cushing weist neben der fehlenden circadianen Rhythmik zahlreiche auffällige Störungen im Biofeedback-Verhalten auf, beispielsweise eine fehlende ACTH/Cortisol-Stimulierbarkeit durch Insulin-induzierte Hypoglykämie oder eine deutlich verminderte Supprimierbarkeit durch Dexamethason (24). Diese Reaktion auf Dexamethason ermöglicht zusammen mit der aufgehobenen Rhythmik die sicherste Abgrenzung zur Normalgruppe, wohingegen die Cortisol-Basalwerte wie die nach ACTH-Stimulation zahlreiche Überschneidung zwischen beiden Gruppen zeigen (46, 53).

M. Cushing nach totaler Adrenalektomie

Diese pathologischen Biofeedback-Verhältnisse werden nach bilateraler, totaler Adrenalektomie noch deutlicher. Trotz adäquater Substitutionstherapie bleiben die ACTH-Spiegel erhöht und steigen teilweise noch weiter an.

Autor	Methode	n=	t=	ACTH	Rhythmik
Matsakura et al.(79)	RIA	5	8	↑	"
Donald et al. (31)	RIA	4	8	2000	"
Epinoza et al. (33)	RIA	6	6	25-5mU/ml	"
Cook et al. (23)	RIA	5	-	1000	"

Auch die in der hier vorgelegten Arbeit beschriebenen Patienten zeigten nach totaler Adrenalektomie sämtlich deutlich erhöhte ACTH-Spiegel ohne erkennbare gemeinsame Rhythmik.

Nelson - Syndrom

Nelson et al. beschrieben 1960 eine deutliche Tendenz zur Adenombildung der Hypophyse nach bilateraler Adrenalektomie (86). Die Häufigkeit wurde von NELSON et al. mit etwa 10% angegeben. Neuere Untersuchungen lassen den Nelson-Tumor nicht als Ausnahme, sondern geradezu als den Regelfall erscheinen. BESSER et al. (13) fand ihn bei 15 von 39 und BARWICH et al. (7) sogar in 80% (bei 11 von 14, wobei die drei übrigen Patienten nicht komplett adrenalektomiert worden waren). Obwohl die Adrenalektomie den Hypercortisolismus mit Diabetes mell., Hypertonus und progressiver Osteoporose beseitigt, schreitet die Erkrankung an Hypophyse und Hypothalamus offensichtlich fort. Diese Tatsache muss bei der Indikationsstellung zur Adrenalektomie berücksichtigt werden.
Stark erhöhte ACTH-Spiegel -meist über 1000 pg/100 ml - mit fehlender circadianer Rhythmik bei adrenalektomierten Patienten sprechen zusammen mit einer auffälligen Pig-

mentverstärkung für die Diagnose Nelson-Syndrom.Zwei der von mir untersuchten Patienten wiesen die oben beschriebenen Symptome auf, einer davon auch die maximal erhöhten ACTH-Spiegel (sämtlich über 800).
Bei progredienter Sellavergrösserung oder spätestens bei Gesichtsfeldeinschränkungen ist eine Operation der Hypophyse indiziert, die nach ESPINOZA et al. (33) in der Mehrzahl der Fälle zur Normalisierung oder zumindestens zu einer signifikanten Verminderung der ACTH-Sekretion und Rhythmusnormalisierung führt.
Lediglich stark erhöhte ACTH-Werte ohne Sellaausweitung nach bilateraler Adrenalektomie sind allein noch keine Operationsindikation (84).
Die übrigen HVL-Hormone werden beim Nelson-Syndrom in normalem Umfang sezerniert, lediglich die Prolactin-Spiegel sind häufig erhöht (7).
Auch nach Entwicklung eines Nelson-Tumors wird die ACTH-Sekretion nicht autonom, sondern bleibt in beschränktem Umfang durch Dexamethason supprimierbar (23, 66). Somit besteht ein kontinuierlicher Übergang zwischen dem Verhalten beim unbehandelten M.Cushing, dem adrenalektomierten Cushing und dem Nelson-Syndrom.Durch TRF-Gabe lässt sich beim Nelson-Syndrom eine ACTH-Ausschüttung auslösen, eine interessante Analogie zur HGH-Ausschüttung nach TRF bei akromegalen Patienten (77). Aufgrund der fehlenden Autonomie wurde verschiedentlich eine nicht-hypophysäre Ätiologie des Nelson-Syndrom vermutet, wie auch der M.Cushing aufgrund der tiefgreifend gestörten Rhythmik wie aufgrund zahlreicher gleichzeitig nachweisbarer zentraler Dysregulationen, beispielsweise verschobener HGH- oder EEG-Rhythmen (66), zunehmend als zentrale Fehlfunktion angesehen wird, über deren Natur zahlreiche Hypothesen entwickelt wurden (65).

10. Morbus Addison

Literaturübersicht

Autor	Methode	n=	Zeit	ACTH
Liddle et.al (74)	BIO	4	?	2-45 mU/100 ml ≙ 200-450 pg/100 ml
Graber et al.(43)	BIO	6	6^{00} 18^{00}	0.5 mU/100 ml <0.7
Besser et al. (1o)	RIA	5	9^{00}	400 pg/100 ml
Besser et al. (12)	RIA	13 16	$8\text{-}10^{00}$ $23\text{-}24^{00}$	536 ± 51.9 252 ± 42.8
Genazzani et al.(41)	RIA	3	9^{00}	1900-5700
Haydl et al. (46)	RIA	3	?	320-920
Proeschel et al. (100)	RIA	11		600-2600
Asfeldt (5)	RIA	1	8^{00} 12^{00} 16^{00} 22^{00}	>1000 420 400 380
Krieger et al.(61)	RIA	2		Abb.
Holdaway (52)	RIA	22	9^{00}	1400

M. Addison

Wie die obige tabellarische Übersicht klar zeigt, herrscht in der Literatur auch unter Einsatz verschiedener Bestimmungsmethoden weitestgehende Übereinstimmung. Bei Patienten mit einer primären Nebennierenrinden-Insuffizienz (M.Addison) finden sich stark erhöhte ACTH-Spiegel. Auch bei halbstündiger Messung (61) lag der ACTH-Spiegel zu jedem Zeitpunkt deutlich über der Norm. Auch bei allen von mir untersuchten Patienten, deren Cortisol-Medikation mindestens 24 bis 36 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt oder deren Erkrankung frisch diagnostiziert worden war, fanden sich im Vergleich zur Norm deutlich erhöhte ACTH-Werte. Auch hinsichtlich der tageszeitlichen Sekretionsschwankungen besteht eine grosse Übereinstimmung der Autoren (43, 46, 70, 94, 134).
Ein hohes Morgenmaximum mit nachfolgendem Abfall, also eine circadiane Rhythmik wie bei Gesunden, nur auf wesentlich höherem Niveau besteht beim M.Addison fort, wie sich auch bei den von mir untersuchten Patienten zeigen liess. Der ACTH-Spiegel bleibt dabei durch Dexamethason oder Cortison schnell supprimierbar, was auch zur Differenzierung von den gleichfalls erhöhten ACTH-Spiegeln bei M.Cushing oder paraneoplastischem Cushing-Syndrom herangezoben werden kann. Die physiologischen Kontroll- und Regelmechanismen bleiben also offensichtlich intakt. Das Fortbestehen der circadianen Rhythmik bei Ausfall der Cortisol-Rückkoppelung wie auch bei künstlich konstant gehaltenen Plasma-Cortisol-Spiegeln (61) gibt einen deutlichen Hinweis auf die Potenz dieser Rhythmik im Rahmen der beteiligten Regulationssysteme.

Bedeutung der ACTH-Bestimmung bei M. Addison

Die Bestimmung der Plasma-ACTH-Spiegel muss weiterhin als Methode der Wahl zur Differentialdiagnose zwischen primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz gelten, bei der extrem niedrige oder nicht mehr nachweisbare ACTH-Spiegel gemessen werden, und darüberhinaus als wertvolle Kontrolle der Cortisolmedikation bei M. Addison.

11./12. NNR-Fermentdefekte: 3-beta-Hydroxysteroid-Dehyrogenase - und 11-Hydroxylase-Mangel

Als Folge der unzureichenden Cortisolproduktion bei offensichtlich erhaltener Rückkoppelung über die Hypothalamus-HVL-NNR-Achse wurde von den meisten Autoren - beispielsweise HOLDAWAY et al. (51) bei 3-beta-ol-Mangel und WEST et al. (137) bei 11-OHase-Mangel - eine erhöhte ACTH-Sekretion beschrieben.
So fanden PROESCHEL et al. (100) bei fünf unbehandelten Patienten mit einem 3-beta-ol-Dehydrogenase-Defekt radioimmunologisch im Mittel 200 pg/ml, bei vier Patienten unter Cortisol-Medikation < 60 pg/ml ACTH.
In dem hier untersuchten Krankengut liegen die ACTH-Spiegel der Patienten mit 3-beta-ol- wie 11-Hydroxylase-Mangel noch im Normbereich, wobei eine Restsuppression der ACTH-Sekretion der Hypophyse durch die vorausgegangene Cortisolmedikation zu diskutieren wäre, obwohl diese bereits zwei Tage vor der Hormonbestimmung abgesetzt worden war.

Eine circadiane Rhythmik der HVL-NNR-Achse scheint bei diesen NNR-Fermentdefekten bestehen zu bleiben (31, 43, 106).

MEYER et al. (82) fiel dabei eine Verschiebung der Acrophase der 17-Ketosteroid- und 17-Hydroxysteroid-Ausscheidung auf den Zeitraum von 15 bis 18^{00}, also um etwa sechs Stunden auf.
Auch zwei der hier vorgestellten Patienten mit 11-Hydroxylase-Mangel wiesen ein ausgeprägtes Maximum um 16^{00} auf, wohingegen die Patienten mit einem 3-beta-ol-Defekt in der Mehrzahl neben dem üblichen Morgenmaximum schon gegen 24 Uhr sehr hohe ACTH-Spiegel aufwiesen. Möglicherweise hat die langfristige Cortisolmedikation in den frühen Morgenstunden zu einer Verschiebung des Maximums oder zur Ausprägung eines zweiten Maximums in der circadianen ACTH-Sekretion geführt. Für diese Annahme spricht die Beobachtung von HAYEK et al. (47), der nach mitternächtlicher, niedrig dosierter

Dexamethason-Gabe eine totale Blockierung der morgendlichen ACTH-Ausscheidung feststellen konnte.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Bei insgesamt 123 stationären Patienten der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen wurde fünfmal täglich, um 8^{00}, 12^{00}, 16^{00}, 20^{00} und 24^{00} radioimmunologisch nach der Methode von Berson und Yalow in der Modifikation von Ratcliffe und Edwards die ACTH-Konzentration in pg/100 ml Plasma bestimmt.

Mit Hilfe des U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney erfolgte eine Prüfung der Unterschiede zwischen den einzelnen untersuchten Gruppen zu den oben beschriebenen Zeiten auf ihre Signifikanz.

Die ACTH-Werte von 20 Patienten ohne klinische oder laborchemische Hinweise für die Existenz einer endokrinen Erkrankung lagen mit Mittelwerten von 97.9 - 75.3 - 69.5 - 64.0 - 65.9 pg/100 ml im Rahmen der auch von anderen Autoren beschriebenen Konzentrationen. Die circadiane Rhythmik erschien regelrecht.

Die ACTH-Werte von sechs adipösen Patienten (123.0 - 136.0- 197.5 - 114.0 - 103.3 pg/100 ml) lagen im oberen Normbereich und darüber, womit eine gute Übereinstimmung zu den Ergebnissen der Literatur besteht.
Ob den um 12^{00} und 16^{00} signifikant über der Norm liegenden Werten wie auch den bei vier von sechs Patienten beobachteten abendlichen Gipfeln eine allgemeine Bedeutung zukommt, ist derzeit noch nicht zu entscheiden.

Die ACTH-Spiegel von 16 Patienten mit HVL-Insuffizienz lagen mit Mittelwerten von 23.1 - 18.3 - 20.4 - 19.2 - 12.4 pg/100 ml, wie in der Literatur vielfach beschrieben, signifikant unter dem Normalbereich und damit auch an der Nachweisbarkeitsgrenze des verwandten RIA.

Zehn Patienten mit partieller HVL-Insuffizienz boten das folgende Ausfallspektrum: 80% HGH, 40% LH, 70% TSH, 30% ACTH Im Vergleich zur Literatur fiel eine relativ hohe Ausfallsquote der thyreotropen HVL-Funktion auf.

Im Mittel lagen die ACTH-Spiegel im Normbereich (95.6 - 89.7 - 49.1 - 75.6 - 72.9) und zeigten auch eine normale Rhythmik, eine Beobachtung, die auf einen vergleichsweise späten Ausfall der adrenocorticotropen HVL-Funktion hinweist.

Bei allen 19 untersuchten Patienten mit den Symptomen des Panhypopituitarismus, von denen 11 transcranial reseziert, 4 anschliessend mit 4000 - 5000 RHD mittels Betatron bestrahlt worden waren, 4 eine Yttrium-Spickung erhalten hatten (histologisch: 11 chromophobe, 6 eosinophile Adenome, 2 Kraniopharyngeome), lagen die ACTH-Spiegel signifikant unter der Norm: 29.6 - 21.2 - 26.5 - 23.5 - 23.5 pg/100 ml. Die Breite der tageszeitlichen Schwankungen erschien zwar deutlich eingeengt,es fand sich aber ein dezentes morgendliches Maximum.

Zwei von vier Patienten mit einer partiellen HVL-Insuffizienz nach operativer Entfernung eines chromophoben Adenoms zeigten eine hochgradige Einschränkung der ACTH-Sekretion.

Sechs Patienten mit florider, unbehandelter Akromegalie liessen ACTH-Spiegel im oberen Normbereich und geringgradig darüber ohne signifikante Unterschiede zum Normalkollektiv erkennen: 157.4 - 69.0 - 164.6 - 101.8 - 123.9 pg/100 ml.
Damit konnten die Angaben der meisten Autoren bestätigt werden.

Die ACTH-Spiegel aller neun hier vorgestellten akromegalen Patienten - drei nach subtotaler transsphenoidaler Hypophysektomie, zwei nach Betatron-Radiatio mit 4000-5000 RHD, drei nach ^{90}Yttrium-Spickung, einer nach transsphenoidaler Exstirpation mit postoperativer ^{90}Yttrium-Therapie - liessen deutlich erniedrigte Werte erkennen: 42.1 - 37.3 - 34.7 - 27.1 - 38.2 pg/100 ml.
Mit Ausnahme des 24-Uhr-Wertes lagen sie sämtlich signifikant unter der Norm. Die circadiane Rhythmik erschien unverändert und regelrecht.

In guter Übereinstimmung zur Literatur bot ein unbehandelter Patient mit M.Cushing ACTH-Werte im oberen Normbereich und geringfügig darüber ohne erkennbare circadiane Rhythmik.

Nach bilateraler, totaler Adrenalektomie liessen sämtliche fünf untersuchten Patienten trotz Substitution deutlich erhöhte ACTH-Spiegel erkennen: 351.4 - 312.2 - 261.9 - 231.5 - 235.6 pg/100 ml.
Auch wenn die Mittelwertkurve den Eindruck eines deutlichen Morgenmaximum mit folgendem kontinuierlichen Abfall vermittelt, lagen die Maxima der einzelnen Patienten doch zu sehr unterschiedlichen Zeiten.
Bei zwei der Untersuchten musste bei dauernd stark erhöhten ACTH-Spiegeln und gleichzeitiger Pigmentverstärkung der Verdacht auf das Vorliegen eines Nelson-Tumors geäussert werden.

Alle fünf untersuchten Patienten mit M.Addison boten deutlich erhöhte ACTH-Werte, wobei eine circadiane Rhythmik auf erhöhtem Niveau fortbestand: 566.5 - 460.1 - 393.9 - 150.4 - 260.6 pg/100 ml. Damit konnten die in der Literatur auch unter Einsatz verschiedenster Bestimmungsmethoden gewonnenen Ergebnisse bestätigt werden.

Bei 18 Patienten mit 3-beta-ol-Dehydrogenasemangel (82.5-72.1 - 73.5 - 52.5 - 84.6 pg/100 ml) und vier Patienten mit 11-Hydroxylase-Mangel (38.8 - 49.0 - 217 - 48.8 - 60.6 pg/100 ml) lagen die ACTH-Spiegel noch im Normbereich, im Gegensatz zu den meisten bisher veröffentlichten Ergebnissen. Dabei ist eine Restsuppression der ACTH-Sekretion durch die vorausgegangene Cortisol-Medikation zu diskutieren, obwohl diese bereits zwei Tage vor Durchführung der Untersuchung abgesetzt worden war. Die circadiane Rhythmik schien bei den Nebennieren-Fermentdefekten bestehen zu bleiben.

F. L I T E R A T U R

(1) ACTH immunoassay kit
The Radiochemical Center, Amersham,
Buckinghamshire, Great Britain

(2) Angeli, A.:
Circadian ACTH-Adrenal Rhythm in man
Chronobiologia 1, Suppl. 1, 253-270 (1974)

(3) Aschoff, J., F.Ceresa, F. Halberg:
Chronobiological Aspects of Endocrinology
Symposia Medica Hoechst 9, Schattauer-Verlag,
Stuttgart-New York (1974)

(4) Asfeldt, V.H.:
Plasma corticosteroids in normal individuals
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 28, 61-70 (1971)

(5) Asfeldt, V.H.:
Plasma corticosteroids in primary and secondary
adrenocortical insufficiency
Acta Med. Scand 191, 191-198 (1972)

(6) Aubert, M.L., J.P. Felber:
Studies on ACTH-binding antidodies-Characterisation
of immunological specifities
Acta endocrinologica 62, 521-536 (1969)

(7) Barwich, D., F. Bahner:
Pituitary tumors in adrenalectomised patients
with Cushing's disease
In: Fahlbusch, R., K.v. Werder: Treatment of Pituitary
Adenomas, Thieme, Stuttgart 1978, pp. 326-330

(8) Benker, G., K. Hackenberg, L.Tharandt, W. Zäh,
H.E. Clar, W.J. Bock, D. Reinwein:
Treatment of hypothalamic-pituitary tumors: Endocrine
aspects with special regard to acromegaly

In: Fahlbusch, R., K.v. Werder: Treatment of Pituitary Adenomas, Thieme, Stuttgart 1978, pp 196-202.

(9) Berson, S.A., R.S. Yalow:
Radioimmunoassay of ACTH in plasma
J.Clin. Invest. 47, 2725-2751 (1968)

(10) Besser, G.M., D.R. Cullen, W.J. Irvine, J.Landon:
Plasma corticotrophin levels in primary and secondary adrenocortical insufficiency
J.Endocr. 43, X-XI (1969)

(11) Besser, G.M., D.N. Orth, W.E. Nicholson, R.L.Bryny, K.Abe, J.P. Woodham:
Dissociation of the disappearence of bioactive and radioimmunoreactive ACTH from plasma in man
J. Clin. Endocr. Metab. 32, 595-603 (1971)

(12) Besser, G.M., D.R. Cullen, W.I. Irvine, J.G.Ratcliffe, J. Landon:
Immunoreactive corticotrophin levels in adrenocortical insufficiency
Brit. Med. J. 1, 374-376 (1971)

(13) Besser, G.M., J.G. Ratcliffe, R.J. Cryer, A.P.Scott:
Total adrenalectomy and its effect on plasma ACTH an pituitary function in pituitary dependent Cushing's Syndrome
In: Binder, Ch., P.E. Hall: Cushing's Syndrome, London, 132 - 179 (1972)

(14) Besser, G.M.:
Detection of hormone fragments
J. Endocr. 54, 5-21 (1972)

(15) Blichert-Toft, M.:
Assessment of serum corticotrophin concentration and its nyctohemeral rhythm in the aging
Geront. Clin. 13, 215-220 (1971)

(16) Blichert-Toft, M.:
Secretion of corticotrophin and somatotrophin by the senescent adenohypophysis in man
Acta Endocr. Kbh 78, Suppl. 195, 1-157 (1975)

(17) Blichert-Toft, M., L. Hummer:
Serum immunoreactive corticotrophin and response to Metyrapone in old age in man
Gerontology 23, 236-243, (1977)

(18) Castells, S., K.K. Voeller, C.Vinas, C.Lu:
Cerebral dwarfism:Association of brain dysfunction with growth retardation
J. Pediatr. 85, 36-42 (1974)

(19) Ceresa, F., A. Angeli, G. Boccuzzi, L.Perotti:
Impulsive and basal ACTH secretion phases in normal subjects, in obese subjects with signs of adreno - cortical hyperfunction and hyperthyroid patients
J. Clin. Endocr. 31, 491-511 (1970)

(20) Ceresa, F., A. Angeli, G. Boccuzzi:
Nouvelles acquisitions sur le comportement respectif des relais secrétoires CRF-ACTH et ACTH-Cortisol chez les sujets normaux et dans certaines endocrinopathies
Actual Endocrinol (Paris) 13, 213-222 (1973)

(21) Chayen, J., N. Loveridge, J.J.R. Daly:
A sensitive bioassay for adrenocorticotrope hormone
Clin. Endocrin. 1, 219-233 (1972)

(22) Clar, H.E., K. Hackenberg, D. Reinwein, W.Schumacher, G. Ranft:
Comparative results in cases of tumors of the sellar region after operation by transsphenoidal and transcranial approach
In: Fahlbusch, R., K.v. Werder: Treatment of Pituitary Adenomas, Thieme, Stuttgart 1978, pp. 304-310

(23) Cook, D.M., J.W. Kendall, J.P. Allen, L.G.Lagerquist:
Nyctohemeral variations and suppressibility of plasma ACTH in various stages of Cushing's disease
Clin. Endocr. 5, 303-312 (1976)

(24) Croughs, R.J.M., C.F. Tops, F.H. de Jong:
Radioimmunoassay of plasma adrenocorticotrophin in Cushing's disease
J. Endocr. 59, 439-449 (1973)

(25) Daly, J.R., M.R. Fleisher, D.J. Chambers, L.Bitensky, J.Chayen:
Application of the cytochemical bioassay for corticotrophin to clinical and physiological studies in man
Clin. Endocrin. 3, 335-345 (1974)

(26) Daly, J.R., J.I. Evans:
Daily rhythms of steroid and associated pituitary hormones in man and their relationship to sleep
Adv. Steroid. Biochem. Pharmacol. 4, 61-110 (1974)

(27) Daughady, W.H.:
The Adenohypophysis
In: Textbook of Endocrinology,
Philadelphia-London-Toronto, W.S. Saunders, 1974
pp. 31-110

(28) Davidoff, L.M.:
Studies in acromegaly: III. The anamnesis and symptomatology in 100 cases
Endocrinology 10, 461-483 (1926)

(29) Demura, H., C.D. West, C.D. Nugent, C.A.Nakagawa, F.H.Tyler:
A sensitive radioimmunoassay for plasma ACTH levels
J.Clin. Endocr. Metab. 26, 1297-1302 (1966)

(30) Demura, R., H. Demura, T. Nunokawa, H. Baba, K. Miura:
Responses of plasma ACTH, GH, LH and 11-Hydroxy-steroids to various stimuli in patients with Cushing's disease
J. Clin. Endocr. 34, 852-859 (1972)

(31) Donald, R.A., E.A. Espiner, D.W. Beaven:
Measurement of pituitary hormones: Clinical applications: 2. Corticotrophin
New Zealand Med. Journal 75, 342-347 (1972)

(32) Alkington, S.G., M. Buckell, J.S. Jenkins:
Endocrine function following treatment of pituitary adenoma
Acta Endocr. (Kbh) 55, 146-152 (1967)

(33) Espinoza, A., H. Nowakowski, R. Kautzky, D. Lüdecke:
ACTH determinations before and after selective removal of pituitary adenomas in Nelson's syndrome
Acta Endocr. (Kbh) Suppl. 173, 34-45 (1973)

(34) Faglia, G., A. Parucci, P.Beck-Peccoz, C.Ferrari:
Assesment of the results of of trans-sphenoidal hypophysectomy in acromegaly by means of TRH and L-Dopa-Test
In: Fahlbusch, R., K.v. Werder: Treatment of Pituitary Adenomas, Thieme, Stuttgart 1978, pp. 91-94

(35) Fahlbusch, R.:
Endocrinology of pituitary tumors
In: Modern Aspects of Neurosurgery, Vol. 4, Excerpta Medica Amsterdam, American Elsevier, New York, 1973, pp. 90-95

(36) Fahlbusch, R., K.v. Werder:
Treatment of Pituitary Adenomas
First European Workshop on Treatment of

Pituitary Adenomas at Rottach-Egern
Thieme, Stuttgart, 1978

(37) Fehm, H.L., K.H. Voigt, E.F. Pfeiffer:
Funktionsdiagnostik des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierensystems mit Hilfe der radioimmunologischen ACTH-Bestimmung
Verh. Ges. Inn. Med. 78, 1515-1528 (1972)

(38) Franks, S., H.S. Jacobs, J.D.N. Nabarro:
Prolactin concentrations in patients with acromegaly:
Clinical significance and response to surgery
Clin. Endocr. 5, 63-69 (1976)

(39) Galskov, A.:
Radiochemical corticotrophin determination
Acta Endocr. Kbh 162, 3-169 (1972)

(40) Genazzani, A.R., B. Ruedi, M.L. Aubert, J.P. Felber:
Pituirary response to hypoglycemia in pituitary diseases
Horm. Metab. Res. 4, 470-477 (1972)

(41) Genazzani, A.R., F. Fraioli, C. Conti, P. Fioretti:
Methodological problems and clinical validity of an ACTH-RIA method applied to extracted plasma samples
J. Nuclear Biol Med. 18, 67-79 (1974)

(42) Gordon, D.A., F.M. Hill, C. Ezrin:
Acromegaly: A review of 100 cases
Canad. Med. Ass. J. 87, 1106-1123 (1962)

(43) Graber, A.L., J.R. Givens, W.E. Nicholson, D.P. Island, G.W. Liddle:
Persistence of diurnal rhythmicity in plasma ACTH concentrations in cortisol-deficient

patient
J.Clin. Endocr. 25, 804-807 (1965)

(44) Halberg, F.:
Chronobiology
Ann.Rev. Physiology 31, 675-725 (1969)

(45) Hamwi, G.J., Th. G. Skillmann, K.C. Tufts:
Acromegaly
Amer. J.Med. 29, 690-702 (1960)

(46) Haydl, H., W. Waldhäusl:
Die klinische Bedeutung der radioimmunologischen Bestimmung von ACTH
Wien. Klin. Wschr. 13, 401-406 (1975)

(47) Hayek, A., J.D. Crawford, H.D. Bode:
Single dose dexamethasone in tratment of congenital adrenocortical hyperplasia
Metabolism 20, 897-901 (1971)

(48) Hellmann, L., E.D. Weitzmann, H. Roffwarg, D.K. Fukushima, K.Yoshida, T.F. Gallagher:
Cortisol is secreted episodically in Cushing's syndrome
J. Clin. Endocr. Metab. 30, 686-689 (1970)

(49) Hirata, Y., N. Sakamoto, S. Matsukara, H.Jmura:
Plasma levels of beta-MSH and ACTH during acute stresses and Metyrapone administration in man
J. Clin. Endocr. Metab. 41, 1092-1097 (1975)

(50) Holdaway I.M.:
Plasma ACTH in Addison's disease
Clin. Endocr. 2, 37-42 (1973)

(51) Holdaway, I.M., C.H. Rees, J.Landon:
Circulatingcorticotrophin levels in severe hypopituitarism
Lancet II, 1170-1171 (1973)

(52) Holdaway, I.M.:
Suppression of plasma ACTH levels with corticosteroids in Addison's disease
Clin. Endocr. 2, 37-42 (1973)

(53) Holdaway, I.M., M.C. Evans, K.H. Ibbertson:
Experience with a short test of pituitary-adrenal function
Aust. N.Z.J. Med. 3, 507-511 (1973)

(54) Jaquet, Ph., Y. Kolazynski, C. Oliver, R.Djian, J. Vaque:
Dosage radioimmunologique de TSH, STH, ACTH, LH en pathologie hypophysaire
Annales d 'Endocrinologie 34, 283-285 (1972)

(55) Jenkins, J.S., C.J. Gilbert, V. Aug:
Hypothalamic-pituitary function in patients with craniopharyngiomas
J. Clin. Endocr. 43, 394-409 (1976)

(56) Jores, A.:
Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
In: Handbuch der Inneren Medizin, Band 7, Teil 1, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1955, S. 80

(57) Jouvet, M.:
Biogenic amines and the state of sleep
Science 163, 32-41 (1970)

(58) Kautzky, R., D. Lüdecke, H. Nowakowski, D. Schrader, N. Stahnke, Ch. Lucke:
Transsphenoidal operation in acromegaly
In: Fahlbusch, R., K.v. Werder: Treatment of Pituitary Adenomas,
Thieme, Stuttgart 1978, pp. 219-225.

(59) Krieger, D.T., W. Allen, F. Rizzo, H.P. Krieger:
Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels
J. Clin. Endocr. 32, 266-284 (1971)

(60) Krieger, D.T.:
Glandular endorgan deficiency associated with secretion of biological inactive pituitary peptides
J. Clin. Endocr. Metab. 38, 946-975 (1974)

(61) Krieger, D.T., G.P. Gerwitz:
The nature of the circadian periodicity and suppressibility of immunoreactive ACTH levels in Addison's disease
Clin. Endocr. Metab. 39, 46-52 (1974)

(62) Krieger, D.T., G.P. Gerwitz:
Recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal function, growth hormone responsiveness and sleep
EEG pattern in a patient following removal of an adrenal cortical adenoma
J.Clin.Endocr. Metab. 38, 1075-1082 (1974)

(63) Krieger, D.T., W. Allen:
Relationship of bioassayable and immunoassayable plasma ACTH and cortisol concentrations in normal subjects and in patients with Cushing's disease
J.Clin. Endocr. Metab. 10, 675-687 (1975)

(64) Krieger, D.T.:
Circadian pituitary adrenal rhythms
Adv. Exp. Med. Biol. 54, 169-189 (1975)

(65) Krieger, D.T.:
Rhythms of ACTH and corticosteroid secretion in health and disease, and their experimental modification
J. Steroid Biochem. 6, 785-791 (1975)

(66) Krieger, D.T., M. Luria:
Plasma ACTH and cortisol responses to TRF, vasopressin or hypoglycemia in Cushing's disease and Nelson's Syndrome
J. Clin. Endocr. Metab. 44, 361-368 (1977)

(67) Labhart, A.:
Klinik der Inneren Sekretion, 3. Aufl., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1978

(68) Labrosse, K., D. Lakuta:
A simple and sensitive radioreceptor assay for ACTH in human plasma
Am. J. Clin. Path. 63, 285-286 (1975)

(69) Landon, J., F.C. Greenwood:
Homologous radioimmunoassay for plasma levels of corticotrophin in man
Lancet 1 (1968), 273-276

(70) Landon, J., J.J.H. Gilkes, L.H. Rees:
ACTH secretion and clinical investigations
Chronobiologia 1 (Suppl.1), 367-377 (1974)

(71) Lawrence, J.H.:
Successfull treatment of acromegaly: Metabolic and clinical studies in 145 patients
J. Clin. Endocr. 31, 180-189 (1970)

(72) Lederkis, K.:
Recent studies of hypothalamic function
International Symposium Calgary 1973, Karger, Basel, 1974

(73) Lefkowitz, R.J., J. Roth:
Radioreceptor assay of adrenocorticotropic hormone: New approach to assay of polypeptide hormones in plasma
Science 170, 633-635 (1970)

(74) Liddle, G.W.:
The Adrenals
In: Williams, R.H.: Textbook of Endocrinology,
W.B. Saunders, Philadelphia-London-Toronto,
1974, pp 233-322

(75) Lim, N.Y., J.F. Dingman:
Androgenic adrenal hyperfunction in acromegaly
New. Engl. J.Med. 271, 1189-1197 (1964)

(76) Lipscomb, H.S., D. Nelson:
A sensitive biologic assay for ACTH
Endocrinology 71, 13-21 (1962)

(77) Liuzzi, A., P.G. Chiodini:
Growth hormone releasing activity of TRF and
GH-lowering effect of dopaminergic drugs in
acromegaly
J. Clin. Endocr. Metab. 39, 871-876 (1974)

(78) Lüdecke, D.R. Kautzky, W. Seeger, D. Schrader:
Selective removal of hypersecreting pituitary adenomas
Acta Neurochirurgica 35, 27-42 (1976)

(79) Matsakura, S., C.D. West, Y. Ichikawa, W. Lubiz,
G. Harada, F.H. Tyler:
A new phenomen in the usefulness in the radio-
immunoassay of plasma adrenocorticotropic hormon
J. Lab. Clin. Med. 77, 490-500 (1971)

(80) Matsuyama, H., A. Ruhmann-Wennhold, L.R. Johnson,
D.H. Nelson:
Disappearence rates of exogenous and endogenous
ACTH from rat plasma measured by bioassay and
radioimmunoassay
Metab. Clin. Exp. 21, 30-35 (1972)

(81) Matsuyama, H., G. Harada, A. Ruthmann-Wennhold,
D.H. Nelson, C.D. West:

A comparison of bioassay and radioimmunoassay for plasma corticotrophin in man
J. Clin. Endocr. 34, 713-717 (1972)

(82) Meyer, W.J., E.C. Diller, F.C. Bartter, F. Halberg:
The circadian periodicity of urinary 17-ketosteroids corticosteroids and electrolytes in congenital adrenal hyperplasia
J. Clin. Endocr. Metab. 43, 1122-1127 (1976)

(83) Morgensen, E.F.:
Acromegaly
Acta endocr. (Kbh) 24, 135-154 (1957)

(84) Müller, O.A., X. Baur, R. Fahlbusch, M.Madler, F. Marguth, C. Uhlig, P.S. Scriba, J.M. Bayer:
Diagnosis and treatment of ACTH-producing pituitary tumors
In: Fahlbusch, R., K.v. Werder: Treatment of Pituitary Adenomas, Thieme, Stuttgart 1978
pp. 343-351

(85) Mukherjee, K, G.I.M. Surywer:
Plasma cortisol and adrenocorticotropic hormone in normal man
J. Obstret. Gynaec. British Commonwealth
79, 504-512 (1972)

(86) Nelson, D.H., J.W. Meakin, G.W. Thorn:
ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's Syndrome
Ann. Intern. Med. 52, 560-569 (1960)

(87) Nelson, D.H., J.G. Sprunt, R.B. Mims:
Plasma ACTH determination in 52 patients, before and after adrenalectomy for Cushing's Syndrome
J. Clin. Endocr. 26, 722-728 (1966)

(88) Nelson, D.H.:
Regulation of glucocorticoid release
Amer. J. Med. 53, 590-594 (1972)

(89) Ney, R.L., D.N. Orth, G.W. Liddle:
Evaluation of pituitary-adrenal functions in man
In: Memoirs of the Society for Endocrinology, Nr.17
The Investigation of hypothalamic-pituitary-adrenal function
Cambridge, 1968, 285-294

(90) Niemann, E.A., J. Landon, V. Wynn:
Endocrine function in patients with untreated chromophob adenomas
Quart. J. Med. 36, 357 (1967)

(91) Nyberg, P.:
Prä- und postoperative Befunde bei Patienten mit endokrin inaktiven Hypophysenadenomen
Zürich, Inauguraldissertation 1976

(92) Odell, W.D.:
Isolated deficiences of anterior pituitary hormones
JAMA 197, 1006-1016 (1966)

(93) Ogilvie, R.F., N. Maclean:
Pituitary-adrenal function tests in patients with untreated pituitary tumors
Diabetes 9, 38-52 (1960)

(94) Oliver, Ch., Ph. et J. Vague:
LACTH plasmatique dans les etats d'hypocorticisme
Annales d'Endocrinologie 32, 868-883 (1971)

(95) Orth, D.N., D.P. Island, W.E. Nicholson, K. Abe, J.P. Woodham:
ACTH RIA: Interpretation, comparison with bioassay and clinical application
Proceedings of a Symposium held at the Oak Ridge Associated Universities, 1967, 217-272

(96) Orth, D.N., D.P. Island, W.E. Nicholson: ACTH-RIA
In: Hayes, R.L.: Radioisotopes in Medicine - In vitro Studies
U.S. Atomic Energy Commission, Div. of Techn. Inf. 1968, 251.

(97) Orth, D.N., W.E. Nicholson, W.M. Mitchell, D.P. Island, G.W. Liddle:
Detection of hormone fragments
J. Clin. Invest. 52, 1752-1759 (1973)

(98) Paris, J., M. Upson, R.G. Sprague, R.M. Salassa, A.Albert:
Corticotropic activity of human blood
J. Clin. Endocr. Metab. 14, 597-607 (1954)

(99) Pincus, G.:
A diurnal rhythm in the excretion of urinary ketosteroids by young men
J. Clin. Endocr. Metab. 3, 195-199 (1943)

(100) Proeschel, M.F., J.C. Courvalin, M. Donnadien, M. Binnoux, F. Girard:
Preparation and evaluation of ACTH antibodies
Acta Endocr. (Kbh) 75, 461-477 (1974)

(101) Quabbe, H.J., E. Schulling. H. Helge:
Pattern of growth hormone secretion during a 24-hour fast in normal adults
J. Clin. Endocr. Meta. 26, 1173-1177 (1966)

(102) Rabkin, M.T., A.G. Franz:
Hypopituitarism: A study of growth hormone and other endocrine functions
Ann. Intern. Med. 64, 1197-1209 (1966)

(103) Ratcliffe, J.G., C.R.W. Edwards:
The extraction of adrenocorticotrophin and arginine-vasopressin from human plasma by porous glass

In: Kirkham, K.E., W.M. Hunter: Radioimmunoassay Methods, Edingburgh, Churchill Livingstone, 1971, pp. 502-512

(104) Ratcliffe, J.G.:
Corticotrophin RIA
J. Endocr. 54, XX-XXI (1971)

(105) Raux, M.C., M. Binoux, J.P. Lupton, M.Gourmalen, F.Girard:
Studies of ACTH secretion, control in 116 cases of Cushing's syndrome
J. Clin. Endocr. Metab. 40, 186-201 (1975)

(106) Reschini, E., G. Giiustina, A.D. Alberton, P.G. Crosignani:
Circadian rhythm of plasma corticosteroids in congenital adrenal hyperplasia
Clin. Endocr. 3, 209-217 (1974)

(107) Rees, L.H., I.M. Holdaway, C. Phenekos, G.M. Besser, J. Landon:
ACTH Secretion and Clinical Investigations
In: Franchimont, P.: Some Aspects of Hypothalamic Regulation of Endocrine Functions
Schattauer 1975, 457-475

(108) Roginsky, M.S., J.C. Shaver, N.P. Christy:
A study of adrenal cortical function in acromegaly
J. Clin. Endocr. 26, 1101-1106 (1966)

(109) Romanoff, L.P., C.W. Morris, P.Welch, R.M.Rodriguez, G. Pincus:
The metabolism of cortisol-4-14_C in young and elderly men.
Endocr. Metab. 21, 1413-1419 (1961)

(110) Rothballer, A.B.:
Some endocrine manifestations of central nervous system diease
Bull. N.Y. Acad. Med. 42, 258-283 (1966)

(111) Rubin, R.T., R.E. Poland, L.E. Rubin, P.R.Gouin:
The neuroendocrinology of human sleep
Life Sciences 14, 1041-1052 (1974)

(112) Russfield, A.B., L. Reiner, H. Klaus:
Histology of the human hypophysis in thyroid disease
J. Clin. Endocr. 15, 1393-1401 (1955)

(113) Sachs, L.:
Angewandte Statistik
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974, pp. 230-237

(114) Sayers, M.A., G. Sayers, L.A. Woodbury:
The assay of adrenocorticotrophic hormone by the adrenal ascorbic acid-depletion method
Endocr. 42, 379-393 (1948)

(115) Schwyzer, R., H. Kappeler:
Synthesis of a tetracosapeptide with the amino-acid-sequence of a high activity degradation product of beta-corticotrophin (ACTH) from hog pituitary glands
Helvetia Chimica Acta 46, 1150-1172 (1963)

(116) Schnure, J.J., P. Raskin, R.L. Lipman:
Growth hormone secretion during sleep
J. Clin. Endocr. Metab. 33, 324-341 (1971)

(117) Sheehan, H.L., V.K. Summers:
The syndrome of hypopituitarism
Quart. J.Med., N.S., 18, 319-327 (1949)

(118) Silvestrini, F., R.D. 'Alonzo:
Verhalten der adrenocorticotropen Inkretion beim Cushing-Syndrom
Schweiz. Med. Wschr. 100, 1680-1684 (1970)

(119) Solbach, H.G., H. Bethge, H. Zimmermann:
Funktionsdiagnostik der Hypophysentumoren
In: Oestrogene Hypophysentumoren
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1976
pp. 236-249

(120) Solbach, H.G., W. Wiegelmann, H.K.Kley, K.H. Rudorff, H.L. Krüskemper:
Endocrine evaluation of pituitary insufficiency
In: Fahlbusch, R., K.v. Werder: Treatment of Pituitary Adenomas, Thieme, Stuttgart 1978, pp. 38-47

(120a) Staub, J.J., J.G. Ratcliffe:
Die ACTH-Bestimmung und ihre klinische Anwendung.
Therapeutische Umschau 29/9, 523-529 (1972)

(121) Teasdale, G., K.W.M. Grossart, J.D. Miller:
Comparison of cryosurgery and microsurgery in the management of acromegaly
In: Fahlbusch, R., K.v. Werder: Treatment of Pituitary Adenoms, Thieme, Stuttgart 1978, pp. 280-284

(122) Tyler, F.G., D. Migeon, A.A. Florentin, L.T. Samuels:
The diurnal variation of 17-hydroxycorticoid levels in plasma
J. Clin. Endocr. Metab. 14, 774-779 (1954)

(123) Vague, J., Ph. Vague, J. Boyer:
Le dosage radioimmunologigue de l'ACTH plasmatique
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. XVI, 485-493 (1971)

(124) Vague, Ph., Ch. Oliver, Ph. Jaquet, J.Y. Bourgoin, J. Vague:
L 'exploration directe de la fonction corticotrope hypophysaire
Annale d 'Endocrinologie 33, 367-375 (1972)

(125) Vague, Ph. Ch. Oliver, J.Y.Bourgoin:
Circadian rhythms in plasma ACTH
In: Scheving, L.E., F. Halberg, J.E. Pauly:
Chronobiology
Igaku Shoin Ltd., Tokyo, 1976

(126) Valcke, J.C., J.A. Mahondean, Ph. Thiebot, L. Pigne, J.P. Luton, P. Franchimont, L.Moreau, H. Bricaire:
Criteres d 'interpretation de la luteostimuline (HL-RH)
Annis Endocr. 35, 423-429 (1974)

(127) Van Loon, G.R.:
Brain catecholamines in the regulation of ACTH secretion
In: Lederkis, K.: Recent studies of hypothalamic function,
International Symposium Calgary 1973, Karger, Basel, 1974, pp. 100-113

(128) Voigt, K.H., H.L. Fehm, E.F. Pfeiffer:
Radioimmunologische Bestimmung von adreno-corticotropem Hormon (ACTH) im Plasma
In: Breuer, H., D. Hampel, H.L. Krüskemper:
Methoden der Hormonbestimmung, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1975, pp. 11-15

(129) Wagner, H., M. Adams, W.H. Hauss:
Klinisch-experimentelle $B_e$funde zur ACTH-Sekretion bei exogener Adipositas
Mat. Med. Nordm. 28, 84-95 (1976)

(130) Weber, E.:
Grundriss der biologischen Statistik
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1976, pp. 512

(131) Weitzmann E.D., D. Goldmacher, D.Kripke, P.Mc Gregor, J. Krean, L. Hellman:
Reversal of sleep-waking cycle: effect on sleep stage pattern and certain neuroendocrine rhythms
Trans. Amer. Neurol. Ass. 93, 153-157 (1968)

(132) Weitzmann, E.D., D. Fukushima, C. Nogeire, H. Roffwarg, T.F. Gallagher, L. Hellmann:
Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects
J. Clin. Endocr. Metab. 33, 14-22 (1971)

(133) Weitzman, E.D., L. Hellman:
Temporal organization of the 24-hour pattern of the hypothalamic pituitary axis
In: Ferin, M.: Biorhythms and human reproduction
Wiley, New York, 371-393 (1974)

(134) Weitzman, E.D.:
Biologic rhythms and hormone secretion patterns
Hospital Practice 11, 79-86 (1976)

(135) Weitzman, E.D., R.M. Boyar, S. Kapen, L.Hellman:
The relationship of sleep and sleep stages to neuroendocrine secretion and biological rhythms in man
Rec. Progr. Horm. Res. 31, 399-446 (1975)

(136) West, C.D., H. Brown, E.L. Simons, D.B. Carter, L.F. Kumagai, E. Englert:
Adrenocortical function and cortisol metabolism in old age
J. Clin. Endocr. Metab. 21, 1197-1203 (1961)

(137) West, Ch., F.H. Tyler:
The impact of radioimmunoassay on our understanding of human adrenal physiology
Metabolism 22, 995-1002 (1973)

(138) Wilcke, O., D. Heesen, W. Winkelmann:
Experience in 78 ^{90}Yttrium-implantations in acromegaly
In: Fahlbusch, R., K.v. Werder: Treatment of Pituitary Adenomas, Thieme, Stuttgart 1978, pp. 284-287

(139) Winkelmann, W.:
Diagnostik und Therapie hypophysärer Erkrankungen
Krankenhausarzt 49, 59-68 (1976)

(140) Yates, E.F., J.W. Merau:
The physiology of the mammalian hypothalamo-adreno-glucocorticoid system - A new hypothesis
Chronobiologia 1 (Suppl. 1), 195-221 (1974)

Lebenslauf

Am 12.Mai 1949 wurde ich, Michael Franz Holthausen, als Sohn des Geschäftsführers Maximilian K. Holthausen und der Margaretha Holthausen, geborene Kolbeck, in Idar-Oberstein geboren.
Nach dem Besuch der Volkschule in Hannover-Döhren, ab 1957 der Suitbertus-Schule in Dortmund wechselte ich im Jahr 1960 auf das humanistische Stadtgymnasium Dortmund und im Jahr 1966 auf das Karls-Gymnasium Stuttgart. Hier legte ich 1971 das Abitur ab.
Nach Ableisten der Wehrpflicht im Sanitätsdienst der Bundeswehr in Ellwangen/Jagst begann ich im Sommersemester 1972 das Medizin-Studium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. 1974 Physikum. 1978 Praktisches Jahr im Kreiskrankenhaus Böblingen. Am 23.10.1978 legte ich in Tübingen das medizinische Staatsexamen ab.

Seit Januar 1979 arbeite ich als Assistent am Zentrum für Innere Medizin des Katharinenhospitals, Stuttgart.

Herrn Prof. Dr. med. P. Göbel danke ich für die Überlassung des Themas. Nach seinem Tode am 29.10.1978 übernahm Frau Prof. Dr. med. R. Rössler tatkräftig die weitere Betreuung bei der Vervollständigung dieser Arbeit, wofür ich ihr an dieser Stelle meinen herzlichen Dank aussprechen möchte.

Herrn Schubrink vom Rechenzentrum der Universität Tübingen gilt mein Dank für die Erstellung der Programme des U-Test, Frau Show für ihre Unterstützung bei der praktischen Durchführung des ACTH-RIA.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145